Marilene Fernandes de Almeida
Luzia Helena Queiroz

História da raiva no Brasil

História da raiva no Brasil

MARILENE FERNANDES DE ALMEIDA
LUZIA HELENA QUEIROZ

História da raiva no Brasil

Direitos de publicação reservados à:
Fundação Editora da Unesp (FEU)
Praça da Sé, 108
01001-900 – São Paulo – SP
Tel.: (0xx11) 3242-7171
Fax: (0xx11) 3242-7172
www.editoraunesp.com.br
www.livrariaunesp.com.br
atendimento.editora@unesp.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Elaborado por Odilio Hilario Moreira Junior – CRB-8/9949

A447h Almeida, Marilene Fernandes de

História da raiva no Brasil / Marilene Fernandes de Almeida, Luzia Helena Queiroz. – São Paulo : Editora Unesp Digital, 2023.

Inclui bibliografia.
ISBN: 978-65-5714-451-0 (eBook)

1. Raiva – doença. 2. Raiva canina. 3. Raiva humana. I. Queiroz, Luzia Helena. II. Título.

CDD 636.089
2023-1626 CDU 616.98

Índice para catálogo sistemático:

1. Raiva 636.089
2. Raiva 616.98

Este livro é publicado pelo Programa de Publicações Digitais da Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

Editora afiliada:

Homenageamos os pesquisadores que se dedicaram a desvendar a doença, conhecer o agente, implantar métodos de controle, técnicas laboratoriais mais sensíveis e específicas e desenvolver tratamentos pré e pós-exposição ao vírus.

Marilene Fernandes de Almeida dedica esta obra ao cientista Hilary Koprowski, que dedicou sua vida ao desenvolvimento de vacinas, incluindo a da raiva, com quem teve o imenso prazer de conviver, ainda que pouco, mas o suficiente para admirar o pesquisador e virologista, que também era pianista e compositor; e à médica veterinária Elizabeth Amatuzzi, sua chefe no setor de diagnóstico de raiva do CCZ, com quem aprendeu muito além da raiva.

Luzia Helena Queiroz, dedica à memória dos pesquisadores Moacir Rossi Nilson, Zélia Maria Pinheiro Peixoto e Ivanete Kotait, do Instituto Biológico de São Paulo, onde iniciei minha carreira e meus estudos sobre a raiva, e ao pesquisador científico Osvaldo Augusto Brazil Esteves Sant'Anna, mes tre e grande inspirador.

Agradecimentos

À minha mãe, meu exemplo de coragem, superação e resiliência, e aos meus meninos, Otávio e Gabriel, que me permitiram conhecer um amor maior. (Marilene Fernandes de Almeida)

À minha mãe Wilma Rossi Queiroz, que sempre foi para mim um exemplo de mulher, em todos os sentidos.

Aos meus filhos, que me deixaram realizar a missão de ser mãe.

Aos meus alunos e orientados por me deixarem cumprir minha missão de vida – ensinar e transmitir conhecimento. (Luzia Helena Queiroz)

Sumário

Prefácio

Albino José Belotto[1]

É com grande satisfação que apresento o livro *A história da raiva no Brasil*, obra de Marilene Fernandes de Almeida e Luzia Helena Queiroz, brilhantes profissionais com quem tive a honra de trabalhar e que dedicam a carreira à saúde pública, em especial ao estudo, à prevenção e ao controle, das doenças transmitidas entre animais e seres humanos (zoonoses), entre elas a raiva.

A raiva, presente em todos os continentes, atinge mamíferos terrestres (incluindo morcegos) e ocupa lugar importante no imaginário humano desde as primeiras civilizações, sobretudo pela alta letalidade (próxima a 100%), pelos graves sintomas provocados pela doença e ainda pelo potencial impacto econômico, principalmente pelo custo de medidas preventivas (vacinas) e pelas perdas de animais de produção, como bovinos.

Ao longo desta magnífica obra, de linguagem simples e direta, somos levados a uma jornada fascinante no tempo e no espaço sobre a história da raiva, com enfoque no Brasil, mas abrangendo também aspectos globais sobre a doença.

As autoras, uma bióloga e uma médica veterinária, ambas com vasta experiência em saúde pública, abordam com propriedade a evolução de aspectos diversos relacionados a doença, tais como: cadeias de transmissão, formas de infecção, epidemiologia, áreas de risco, medidas de prevenção e tratamento.

---

1 Médico veterinário, mestre em Saúde Pública e membro da Academia Brasileira de Medicina Veterinária (Abramvet). Atuou no Ministério da Saúde como coordenador do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva; como chefe da Unidade de Saúde Pública Veterinária na Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), entidade integrada à Organização Mundial da Saúde (OMS), e como diretor do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa (Panaftosa).

Também são abordados aspectos culturais, religiosos e mitológicos para descrever como a raiva é percebida por diferentes civilizações e culturas ao longo da história, desde a Antiguidade até a Idade Contemporânea.

De grande importância para profissionais que, como eu, vivemos os primórdios do combate à raiva no Brasil, este livro ilustra a criação e o desenvolvimento do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), estabelecido em 1973 pelo Ministério da Saúde, em coordenação com o Ministério da Agricultura e o Ministério da Previdência e Assistência Social, por meio da então Central de Medicamentos (Ceme), e com participação técnica da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), entidade integrada à Organização Mundial da Saúde (OMS). Descreve ainda como programas estaduais foram gradativamente estabelecidos nos estados e no Distrito Federal. Conforme explicado de forma didática pelas autoras, as principais contribuições do PNPR no controle da raiva no Brasil foram a padronização de vacina antirrábica humana e animal, as campanhas maciças de vacinação canina e a implementação de esquema padrão de tratamento antirrábico de pessoas expostas ao risco de raiva.

Destaque importante desta obra é a profunda pesquisa bibliográfica realizada pelas autoras na busca de registros históricos (publicações científicas, artigos, normas e documentos oficiais, artigos de jornais e revistas) que propiciam o panorama cronológico da evolução da raiva no Brasil e em outros países e regiões. Esta recopilação cuidadosa de informação torna a presente publicação uma inestimável fonte de consulta para todos os interessados no assunto – estudantes, profissionais da saúde, pesquisadores – e o público em geral.

Boa leitura!

Apresentação

A raiva é um capítulo fascinante da história da Ciência e da Medicina, que acompanha a humanidade desde a Antiguidade. Com isso em mente, escrevemos a *História da raiva no Brasil* acrescentando informações, algumas delas inéditas, sobre como a doença era vista na cultura indígena, e nos períodos colonial e imperial brasileiro. Como a doença era vista no maior país da América Latina, nas instituições de pesquisa e nos serviços de saúde e da agricultura; dos primórdios até o período recente de controle da raiva relacionada às variantes caninas; os eventos mais importantes sobre a raiva no Brasil, em ordem cronológica, contribuindo para o conhecimento desse tema já tão estudado e ao mesmo tempo com tanto a se desvendar.

O Capítulo 1 traz um breve resumo da história da raiva desde a Antiguidade até os tempos atuais, com destaque para o conhecimento da doença em cada período, sua ocorrência e medidas de controle. Trata-se de um resumo, uma vez que esse tema já foi muito bem explorado por George Baer em seu livro *A História Natural da Raiva* (1975 e 1991) e por Arthur King no livro *Perspectiva Histórica da Raiva na Europa e Mediterrâneo* (2004), entre outras obras que trataram do tema com ênfase na Europa e na América do Norte. Da mesma forma, o Capítulo 2 não tem a pretensão de reescrever o conhecimento sobre o vírus, as vacinas e a doença, pois esses temas já foram expostos nas obras citadas, entre outras. Os dois primeiros capítulos visam localizar o leitor no assunto, no panorama histórico mundial, para permitir comparações com os fatos históricos apresentados para o Brasil. O objetivo principal do livro é narrar a história da raiva no Brasil, nos capítulos 3 e 4.

O Capítulo 3 é dedicado a um dos principais reservatórios e transmissores da doença no Brasil na atualidade, os morcegos. Em "A história da raiva

nos morcegos", resgatamos informações sobre esse animal tão enigmático e místico quanto a própria doença era entre os séculos XVI e XIX. Do *andirá, endirá, andirica, guandirá, mopi* ou *bopi*, como o morcego era chamado pelas diferentes nações indígenas brasileiras, aos relatos dos naturalistas em viagens pelo Brasil colonial e imperial dos séculos XVI ao XIX. O papel ecológico dos morcegos, sua diversidade e importância econômica, a influência do desiquilíbrio ecológico na ocorrência de surtos de raiva e a necessidade de programas de educação para eliminar os mitos, crendices e lendas que sempre envolveram esses animais e que persistem ainda hoje. O capítulo destaca a epidemia de Biguaçu em Santa Catarina, que estabeleceu de forma definitiva o papel do morcego no ciclo da raiva envolvendo os animais de produção. Dos primeiros estudos sobre a raiva nesses animais no século XX até o sequenciamento genético completo do RNA do vírus da raiva no morcego *Desmodus rotundus* e os estudos de datação filogenética, mostrando a evolução no conhecimento sobre a doença e sobre esse formidável animal.

No Capítulo 4, apresentamos o tema como ele era abordado pelos periódicos médicos e teses do século XIX, quando a doença ainda era chamada de "hidrofobia", e pelos jornais e revistas dos séculos XIX e XX, quando as medidas de controle da doença se estabeleceram. Os jornais foram uma fonte de informação relevante por traduzirem o pensamento cotidiano de um período no qual a Microbiologia ainda era contestada e não tinha se estabelecido como ciência; dessa forma, a cura da doença era abordada em dezenas de receitas milagrosas e curiosas. Os pesquisadores sempre estiveram à procura da cura da raiva, assim como da cura de todas as outras doenças. O desespero e a desesperança dos doentes e de suas famílias em relação à raiva, antes desconhecida e implacável, e cuja cura parecia inatingível, permitiram todo tipo de tentativa de cura: a flebotomia levada até a síncope; a submissão do doente a altas temperaturas e ao suor excessivo; o uso do mercúrio; de correntes elétricas; do ópio; do curare; da cocaína; da estricnina e tantos outros medicamentos. Adicione-se a isso as crendices e o misticismo que sempre acompanharam a doença e o charlatanismo que sempre acompanhou todas as doenças. Esporadicamente, havia relatos de cura, que mais confundiam os médicos do que explicavam, até o primeiro caso de sucesso no tratamento de uma pessoa em 2004. Ainda no Capítulo 4, falamos das instituições brasileiras de pesquisa que se dedicaram à produção de vacinas e ao estudo do agente etiológico e da doença, com destaque para os Institutos

Pasteur criados no Brasil e para as instituições que executavam as medidas de controle. O capítulo 4 termina com dados estatísticos e epidemiológicos sobre a raiva nos séculos XIX a XXI.

Além do relato histórico e documental, as autoras comentam e fazem uma análise crítica sobre os fatos.

As autoras

1
História da raiva

1.1 Antiguidade (4000 a.C. a 476 d.C.)

1.1.1 A origem das doenças segundo a mitologia e os filósofos

A história da raiva remonta a quatro milênios e muitos a consideram a primeira enfermidade conhecida transmitida entre animais e humanos; portanto, a primeira zoonose. Os códigos das Leis de Eshnunna, que precedem o Código de Hamurabi, descrevem as regras e os regulamentos sumérios, datam de 4 mil anos atrás e mostram que a doença já era bem conhecida, uma vez que atestam uma ligação causal entre a mordida de um animal raivoso e uma morte humana por raiva (Tarantola, 2017).

Na Antiguidade, havia duas linhas de pensamento que tentavam explicar a ocorrência das doenças. A linha de pensamento dos gregos, romanos e egípcios era de caráter mitológico e considerava as doenças como manifestações de natureza divina, atribuindo-se aos deuses tanto a origem quanto a cura de doenças que atingiam muitos indivíduos ao mesmo tempo – as epidemias.

A outra linha de pensamento considerava que as enfermidades eram consequência do desequilíbrio entre os elementos que constituem o organismo humano, e era defendida na China e na Índia (Schneider; Santos-Burgoa, 1994).

Um aspecto que diferenciava a Medicina indiana da Medicina dos gregos e romanos é que na indiana havia a associação entre doenças e vermes visíveis e invisíveis. Na Índia, em livros médicos escritos no início da Era Cristã são expostas as ideias da desarmonia entre os elementos como causa das doenças.

Na filosofia chinesa antiga, supunha-se a existência de cinco elementos básicos: madeira, fogo, terra, metal e água, associados a cinco cores, cinco

estações do ano e cinco órgãos do corpo humano. A doença era considerada uma desarmonia dos cinco órgãos, produzida pela interferência do clima, dos planetas e da lua, entre outros (Martins et al., 1997; Thrusfield et al., 2018).

Os árabes conheciam a doença há vários séculos e o nome que deram a um indivíduo com raiva, *mkloub*, é derivado de *kelb* e *mkelb* que significam cachorro louco (Matter et al., 2004).

Os egípcios, gregos e romanos consideravam a raiva como uma manifestação sobrenatural, em razão do seu misterioso início e da terrível natureza dos sintomas.

Os egípcios consideravam o cão um animal sagrado que havia sido conduzido ao céu e se transformado em uma constelação. A aparição de Sírio, estrela do cão da constelação de Órion, no mês de agosto nos céus do Hemisfério Norte, era usada para explicar a loucura dos cães. O aparecimento da estrela marcava as cheias do Rio Nilo, acontecimento vital para aquele povo. A raiva já era observada no Egito por volta do ano de 2300 a.C. e estava presente nas civilizações que cresceram nas margens dos rios Nilo, Eufrates e Indo (Steele, 1975).

No Egito, uma passagem de um livro de feitiços escrito no século III d.C. pode ser aplicada à raiva:

> [...] Ó cão, vós que és um dos dez cães pertencentes a Anúbis (Deus da morte), seu próprio filho, remova seu veneno com feitiços, tire agora de mim sua saliva. Se você não remover seu veneno com feitiços e se não tirar agora de mim sua saliva, eu o levarei ao pátio do templo de Osíris.

Entretanto, poderia estar se referindo a outro patógeno. Um relato do século IV d.C. traz uma descrição mais convincente da ocorrência de raiva no Egito antigo: "agora São Tarabon conheceu um cão raivoso e a baba pingava de sua boca e estava cambaleando como um aleijado" (Blancou, 2004).

Na mitologia grega, Aristeu, filho de Apolo, representava o deus com poderes para combater os efeitos da raiva que denominavam de *Lyssa* ou *Lytta* (significando loucura ou demência). À sua irmã gêmea, Ártemis, era legada a responsabilidade pela cura da doença (Steele, 1975). O filho de Aristeu, Acteon, era caçador e foi transformado em um veado pela deusa Diana quando ela o surpreendeu com suas criadas no banho. Acteon foi

devorado por seus próprios cães que, acometidos de uma terrível doença, não reconheceram o dono (Andrade Gomes, 1887; Steele; Fernandez, 1991).

Na Índia, em 3000 a.C., o deus da morte era representado por um cachorro. O cachorro era o emissário da morte. Em 1000 a.C. foram escritos livros chamados *Vedas* nos quais se encontram orações contra feiticeiros (responsáveis por grande número de males e doenças) e orações aos deuses pela cura das doenças. O primeiro texto médico na Índia sobre a raiva, chamado *Sucrutasamitá*, é do primeiro século (Martins et al., 1997; Schneider; Santos-Burgoa, 1994).

O enfraquecimento das crenças mitológicas começou a ocorrer na Grécia no século VI a.C. assim como o fortalecimento do pensamento filosófico. Os filósofos buscavam explicar as enfermidades com base no raciocínio humano, uma doutrina médica naturalista, sem a intervenção do sobrenatural, da magia ou de conceitos religiosos. Os filósofos, que eram considerados enviados dos deuses, começaram a sistematizar o pensamento humano, explicando pela observação e lógica os fenômenos da natureza, da matemática e de outras áreas do conhecimento, incluindo a ocorrência de doenças como a raiva. A saúde era relacionada à proporção correta entre os quatro tipos de humores, definidos como líquidos que constituíam o corpo humano: o sangue, a fleuma (fluídos transparentes), a bílis amarela e a bílis negra. Nesse período prevalecia a crença de que o odor fétido do ar, o tipo de alimentação e as condições climáticas poderiam afetar o equilíbrio dos humores e assim provocar as doenças (Thrusfield et al., 2018).

Os relatos conhecidos desse período indicam que a raiva animal foi muito comum durante os primeiros séculos da Era Cristã, não só em cães, mas também em carnívoros selvagens.

Em duas tabuletas datadas de 1770 a.C., descobertas em 1945 e 1947 na região onde hoje é o Iraque, estão escritas as Leis de Eshunna. Cópias distintas são datadas de 1930 a.C. e 1885 a.C. O fato relevante é que já nessa época estava estabelecida a relação causal entre a mordida de um animal raivoso e a morte humana por raiva. No código de leis sumeriano (Código de Hammurabi, legislador) da cidade de Eshnunna (antiga Mesopotâmia), constam as leis e penalidades para proprietários de cães agressores:

> [...] se um cão está louco e as autoridades informam o proprietário e este não prende o cão que morde alguém e causa sua morte, o proprietário pagará 40

> shekels de prata à família do morto, porém se o cão mata um escravo a multa é de 15 shekels, indicando o conhecimento da doença clínica e de sua transmissibilidade. (Beran, 1981; Tarantola, 2017)

Na Mesopotâmia também são conhecidas cinco tabuletas com encantamentos de cachorro, datadas de 1900-1600 a.C., nas quais fica implícita a noção de a raiva ser causada por algo presente na saliva do animal afetado, semelhante ao veneno de cobra ou escorpião: "sua (semente) coagula nos dentes (do cachorro) onde ele mordeu deixou sua (consequência)". O aparecimento de um cão raivoso em uma cidade era considerado um desastre (Tarantola, 2017; Yuhong, 2001).

Placas de argila da terceira dinastia de Ur (séculos XXI a XX a.C.), descobertas em 1889 no Iraque, exibem encantamentos recitados por curandeiros. O diálogo entre Marduk, o deus da cura, e seu pai Enki era recitado por sacerdotes sobre a água (que assim se tornava abençoada). Esses encantamentos são marcados pela advertência (divina) de fracasso e morte certa, caso a raiva se desenvolvesse: "oh meu pai. A respeito de um homem que um... cão raivoso ataca e para quem ele passa o seu veneno... não sei o que devo fazer por aquele homem oh meu filho! Pelo que você não sabe, o que pode" (Tarantola, 2017).

A história da raiva sempre esteve ligada aos canídeos e sua domesticação. A mais antiga evidência de domesticação de cães foi encontrada por arqueólogos em Israel, a sepultura de um homem com seu cachorrinho, datada de 12000 a.C. (Mark, 2019). Narradas em placas de argila encontradas na metade do século XIX, nas ruínas soterradas da biblioteca de Nínive, incendiada em 612 a.C., na epopeia de Gilgamesh (quinto rei da primeira dinastia de Uruk, Mesopotâmia, datada de 2150-1400 a.C.), os cães aparecem como companheiros da deusa Innana (Ihstar). Ela viaja com sete cães de caça com coleira e guia. Outra evidência é um pingente dourado de um cão com coleira, encontrado na cidade suméria de Uruk, datado de 3300 a.C. (Gilgamesh, 2019).

A deusa babilônia Gula, protetora dos médicos, divindade curadora, também chamada de deusa dos cães, era representada entre os séculos XIV e VII a.C. com um cachorro aos seus pés. Os cães eram companheiros sagrados de Gula porque, para o povo da Mesopotâmia, eles próprios eram curandeiros. À saliva dos cães era atribuída a cura de feridas. Em uma

oração parcialmente recuperada, Gula demonstra respeito pelos cães e a condenação de quem ignora seu sofrimento: "ele viu um cão ferido e fingiu não notar... ele viu um cachorro morto, mas não o enterrou...os cachorros brigavam, mas ele não os impediu". No templo de Gula (Isin) onde cães eram considerados sagrados e cuidados por sacerdotes, foram encontradas as ossadas de mais de 30 cães, enterradas sob a rampa da entrada (Böck, 2013; Tarantola, 2017).

Poemas e peças teatrais desse período também parecem se referir à raiva. Acredita-se que o poeta grego Homero (928-898 a.C.) em seu poema épico *Ilíada*, se referia à raiva quando menciona Sirius, a estrela do Cão, da constelação de Orion, relacionando a ocorrência de eventos maléficos sobre a saúde humana e dos cães quando do seu aparecimento no firmamento. Sirius foi associado a cães loucos em todo o leste do Mediterrâneo, no Egito e mais tarde em Roma (Steele; Fernandez, 1991). Ainda na *Ilíada*, Homero compara Heitor, quando em luta, a um cão enraivado (Andrade Gomes, 1887). Plauto (254-184 a.C.), dramaturgo romano, escreve em *Menaechini* (cena V): "ele afirmou que sua esposa estava raivosa como um cachorro" (Mantovani; Marabelli, 2004).

A raiva foi descrita pelos filósofos gregos Demócrito (460-370 a.C.), Aristóteles (384-322 a.C.), Plutarco (46-120 d.C.) e Hipócrates (460-377 a.C.), entre outros. Demócrito definia a raiva em cães como uma inflamação dos nervos e não fazia menção à raiva humana (ibidem) e Aristóteles, em seu livro *História Natural dos Animais*, escreve que a raiva produz uma loucura furiosa e, se o paciente morder, todos os animais mordidos, com exceção do homem, ficam raivosos (Blancou, 2004); portanto, Aristóteles não considerava a doença transmissível a pessoas. Plutarco reconhecia que a doença podia ser transmitida do cão para o homem. Atribui-se a Hipócrates a descrição das condições de ocorrência da raiva no homem, relacionando que o período de sintomas começava com um relato de ataque prévio de cães doentes e que "pessoas loucas bebem muito pouco, ficam perturbadas e amedrontadas, apresentando tremores ao menor barulho e convulsões" (Baer, 1991; Beran, 1981; Steele, 1975).

O médico grego Andreas de Carystus (data desconhecida – 217 a.C.) viveu e trabalhou no Egito durante os reinados de Ptolomeu III e IV. Ele teria sido autor de um tratado sobre raiva chamado *Kunolyssos* e, neste caso, seria o primeiro autor de um trabalho inteiramente dedicado à raiva; mas, de

sua obra, que inclui vários livros médicos, só restam os títulos e citações em outros autores, como Cornelius Celsius (King; Haagsma; Kappeler, 2004).

No século I, Scribonius Largus, médico romano, relatou que a Sicília (Itália) era frequentemente assolada por cães raivosos, afirmando que a doença era sempre fatal no homem (Blancou, 2004).

Os romanos Plínio, o Velho (23-79 d.C.), em sua obra *História Natural*, e Ovídio (43 a.C-17/18 d.C.) acreditavam que a enfermidade era transmitida por um verme que se alojava na língua dos cães e, como prevenção, era retirado o freio lingual destes animais (Steele, 1975). Plínio afirmava que os cães eram especialmente propensos à raiva durante o tempo quente (Blancou, 2004).

Cornelius Celsius (26 a.C.-50 d.C.), médico romano que estudou a raiva no século I d.C., afirmava que as mordidas de todos os animais eram perigosas para o homem e os animais, pois a saliva continha o veneno. Ele foi o primeiro a recomendar a cauterização das feridas com sal, produtos cáusticos ou calor e a aplicação de ventosas para extrair o veneno. Celsius escreveu: "os gregos a chamavam de hidrofobia, uma doença terrível, na qual a pessoa acometida é atormentada, ao mesmo tempo pela sede e pelo medo da água" (Steele; Fernandez,1991; Steele,1975). É dele também a sugestão de cura da raiva por imersão do doente na água (O'Niell, 2020). Ele já usava o termo "vírus da raiva", mas com o significado de veneno (Blancou, 2004).

Dioscórides (40-90 d.C.), conhecido por seu manual de remédios fitoterápicos, recomendava duas colheres de cinzas de caranguejos do rio com uma colher de raiz de genciana, ingeridas com vinho por três dias, que ajudavam ativamente a curar as mordidas de um cão raivoso. Também citava o alho como uma cura e repetia o remédio de fígado de cachorro recomendado por Plínio, acrescentando ainda que algumas pessoas carregavam um dente canino amarrado em uma bolsa presa ao pulso, como profilático contra a mordida (Neville, 2004; Blancou 2004).

Mantovani e Marabelli (2004) citam substâncias de uso interno e externo, usadas como tratamento para raiva nesse período: excremento de galinha, de hiena ou foca; genciana, sálvia, alecrim, tomilho, aloé e alho-poró; pedaços de ninho de andorinhas e pele de cobra cozidas em vinho com lagostins machos. Os autores ressaltam que alguma dessas substâncias podem ter tido sucesso como consequência da baixa transmissibilidade da doença.

A ocorrência de raiva na China tem registros datados de 2.500 anos. O primeiro caso de raiva humana conhecido é datado de 556 a.C. (Zhang

et al., 2011). No período de 472 a 221 a.C. era utilizada como tratamento das feridas provocadas por mordidas a moxabustão, processo equivalente à cauterização, no qual um material em chamas era posto diretamente sobre a pele, causando bolhas e cauterização (Théodoridès, 1986 apud Julien, 1986). A moxabustão persiste como tratamento para alívio da dor até os dias atuais, com aquecimento dos pontos da acupuntura chinesa através da queima de ervas medicinais (CBA, 2021). Durante a dinastia Jin, Ge Hong (284-364 d.C.), praticante da tradicional Medicina chinesa, escreveu o tratamento para algumas doenças infecciosas no livro *Zhou Hou Jiu Zu Fang* (*Manual de fórmulas para emergências*) descrevendo prolongados períodos de incubação da raiva em humanos, mas infelizmente também recomendou a aplicação de tecido cerebral do cão mordedor na ferida para prevenir a raiva (Tarantola, 2017).

O médico e filósofo grego Claudio Galeno, nascido em Pérgamo e que, por isso, também é chamado de Galeno de Pérgamo (131-200 d.C.), sugeriu a excisão cirúrgica das feridas provocadas por animais raivosos, a sucção e a cauterização com substâncias cáusticas e/ou ferro em brasa. Recomendava também o consumo de vinho pelas pessoas agredidas por esses animais, considerado um antídoto contra vários venenos (Steele; Fernandez,1991). Além da mordedura, Galeno referia que a mais leve ferida ou contato com a boca ou com a saliva do animal infectado poderia causar raiva e julgava que a raiva acometia apenas cães e os homens (Blancou, 2004).

Nos séculos IV a VI d.C., vários autores bizantinos (Bizâncio corresponde atualmente a Istambul, cidade da Turquia) estudaram a raiva. Priscianus descreveu o cão raivoso como ofegante, faminto e sedento, com as orelhas abaixadas e incapaz de reconhecer seu dono. Apsirtos (cirurgião veterinário, chefe dos exércitos do imperador Constantino), autor de 121 dos 420 artigos do *Hippiatrika*, tratado sobre a criação de animais e suas doenças, e Eumelos forneceram boas descrições da raiva equina, para os quais recomendaram tratamentos locais como a cauterização ou tratamentos gerais como coleta de sangue, castração etc. (ibidem).

O *Talmude*, coletânea de livros com registro das leis, costumes e história dos judeus (séculos IV e V d.C.), menciona a raiva em várias ocasiões e apresenta a descrição de um cão raivoso: "Suas mandíbulas estão abertas, espuma na boca, as orelhas são abaixadas, o rabo está entre as pernas, caminha para a beira das estradas e é tão rouco que não pode ser ouvido". O Talmude também relata que, por volta do século II d.C., um escravo alemão foi mordido

por um cão raivoso na Galileia e morreu, apesar do tratamento habitual recomendado neste período: consumo do diafragma do cão mordedor. O controle da raiva canina envolvia o abate de animais afetados; entretanto, como os cães eram considerados impuros, eles não podiam ser tocados. Pela mesma razão, o tratamento de pessoas infectadas, fazendo-as comer o fígado de um cão mordedor, era condenado pelos rabinos (ibidem).

Também havia relatos envolvendo outros animais que não o cão. Fabricio Hildano escreveu que um homem que havia recebido uma arranhadura de um gato no dedo polegar desenvolveu a doença (Bluteau, 1720).

1.2 Séculos V a XV (Idade Média)

1.2.1 As doenças como punição divina

Com o fim do Império Romano, ocorreu um retrocesso no entendimento humano das doenças, com decadência geral de todos os conhecimentos. A influência do cristianismo na Medicina durante essa fase foi intensa. Ressurgiu a crença de que as doenças eram punição divina, fruto do pecado ou ação de poderes ocultos de bruxas, feiticeiros ou possessão por demônios.

Dessa forma, o tratamento dos doentes era feito pelo arrependimento, a oração e a imposição de sacrifícios. O uso de remédios era secundário. No século VII surgiu o culto aos santos curadores como, por exemplo, São Humberto, que foi o santo protetor mais famoso contra a raiva, mas que não era o único.

A Medicina, como profissão, praticamente desapareceu. Os hospitais ainda eram raros, os mosteiros representavam uma das poucas possibilidades de obter cuidados médicos, o povo mantinha o conhecimento popular do uso de ervas, aliado a práticas de magia e consulta a curandeiros. Eram comuns as peregrinações e a assistência espiritual nos mosteiros. Os monges eram obrigados a estudar Hipócrates, Galeno e Dioscórides. Alguns mosteiros se tornaram grandes bibliotecas. Em 1130, o concílio de Clermont proibiu a prática da Medicina pelos monges alegando que ela os distraía de suas obrigações principais relacionadas à religião. Nesse período também ocorreu a Inquisição, com a caça às bruxas, que mostrou como as crenças em magia e feitiçaria eram difundidas na população (Costa, 2012; Martins et al., 1997).

A cultura médica árabe, que inicialmente também era de cunho religioso e mágico, sofreu uma transformação pelo contato com as tradições grega, indiana e egípcia. Na Pérsia, Mohammad Zakaria-ye Razi, conhecido como Rhazes, médico persa que escreveu sobre varíola e malária, obteve álcool pela destilação do vinho e o utilizava nas feridas. É de Rhazes a frase: "quem comer a língua ou o coração de um morcego, fugirá da água e morrerá e será tratado do mesmo modo que uma pessoa é tratada de uma mordida de um cão raivoso" (Aldrovandi, 1599 apud Constantine, 2009).

Avicena ou Ibn Sina (980-1063), filósofo árabe, escreveu o *Canon da Medicina*, obra que serviria de base para a Medicina até o século XVII e descreveu casos de raiva em mulas. Segundo Avicena, os cães, macacos e outros animais podiam se tornar raivosos (Martins et al., 1997).

Iniciou-se o uso do álcool e da tintura de mercúrio. No século XII foram criadas as primeiras universidades: Paris em 1110 e Montpellier em 1181 (França), Bolonha em 1113 e Pádua em 1222 (Itália) e Oxford em 1167 (Inglaterra), nas quais os estudos médicos seguiam as obras de Galeno e Avicena. Entretanto, o número de médicos era muito pequeno: em Paris, por exemplo, eram 6 no ano 1296 e 32 em 1395; portanto, a maioria da população continuava a ser tratada por leigos (ibidem).

1.2.2 O conhecimento da doença

Na França, como na maioria dos outros países europeus até o século XV, as pessoas que sofriam de raiva eram consideradas incuráveis; portanto, as autoridades concordavam com a morte por estrangulamento, derramamento de sangue ou asfixia (Blancou, 2004).

Isidoro (570-636), arcebispo de Sevilha, na Espanha, foi um dos poucos autores desse período que manteve a tradição greco-romana em sua obra. Seguia os ensinamentos de Galeno e aceitava a existência de contágio. Ao descrever a hidrofobia, ele afirma: hidrofobia quer dizer medo da água, pois os gregos chamavam água de *hudor* e medo de *phobos*, "a hidrofobia surge ou pela mordida de um cão raivoso, ou por causa da espuma de sua boca que cai do ar ao chão. Se um homem ou animal a tocar, ele imediatamente se tornará demente ou também ficará raivoso". Dessa forma, ele aceitava a ideia de contágio por contato direto, pela mordida, e indireto, pela saliva (Martins et al., 1997).

No século VI, Aécio de Amida relatou casos de hidrofobia em cães e descreveu um método de diagnóstico de raiva que foi retomado ao longo dos séculos, chegando a ser proposto para a Academia Francesa de Ciências no século XVIII. O diagnóstico consistia em limpar a ferida da mordida de cachorro com uma substância homogênea feita com nozes. Esta substância era administrada às galinhas, que morriam apenas se o cão estivesse realmente raivoso (Blancou, 2004).

George Fleming relatou, em 1872, em seu livro *Rabies and Hydrophobia*, que, no ano 900, um urso raivoso, saído da floresta e seguindo o curso de um rio, chegou ao cais de Lyon (França) e teria atacado cerca de vinte barqueiros que, armados com lanças, tentaram matá-lo; alguns foram mordidos pelo urso e seis desenvolveram a doença. Após 27 dias, os seis foram mortos por sufocamento, medida considerada piedosa para com o doente. Os outros catorze homens teriam se jogado na água para escapar do ataque do urso e nadado para a margem oposta do rio. Segundo Fleming (apud Dimarco, 2014), a água do rio batendo nas feridas teria lavado o veneno, preservando a vida desses homens. Fleming aceitava a inoculação do vírus através da mordida como causa da doença, mas, quanto à origem, era um defensor da teoria da origem espontânea das doenças, incluindo a raiva (Steele, 1975).

Como já relatado, no século VIII, São Humberto era o santo protetor contra a raiva, e peregrinações eram feitas às Ardenas belgas, onde se dizia que as relíquias do santo tinham o poder de proteger contra infecções. Como medida de precaução, usava-se ferro quente nos cães mordidos por outros animais raivosos. Esse método ficou conhecido como "chaves de São Humberto". Em humanos se usavam fios da estola do santo, introduzidos sob a pele dos infectados; essa crença se estendeu até o século IX (Théodoridès, 1986 apud Julien, 1986; Steele, 1975).

Quanto à raiva, Avicena acreditava que cães, macacos e outros animais podiam se tornar raivosos "quando sua constituição se transforma em um predomínio da bílis negra maligna venenosa". Essa transformação se daria por conta do ar, dos alimentos e da água. Segundo ele, o calor excessivo podia endurecer seus humores, produzindo a raiva no outono; ou, então, o frio excessivo podia congelar seu sangue, no inverno, causando a raiva pela produção de bílis negra. A raiva também poderia surgir se o animal comesse outros animais mortos em decomposição, ou bebesse água podre, pela transformação de seus humores em bílis negra putrefata (Martins et al., 1997).

Um dos mais antigos relatos conhecidos de raiva é a menção da doença nas leis de Howell, o Bom, rei que foi responsável pela consolidação do País de Gales. O código estabelece comportamentos, costumes, punições e taxas para os que não agissem em obediência ao mesmo. Nas leis são feitas menções à raiva e uma delas cita 1026 como o ano em que houve loucura entre os cães. Outra menção estabelece as multas e punições para donos de cães que mordiam pessoas e a reparação por danos causados por um cão louco. Autoriza também a morte de qualquer cão suspeito com sinais clínicos de raiva, e cita como exemplo de sintoma a língua severamente inflamada e a tendência frequente de brigar com outros cães (Baer, 2010; Wikisource).

Em 1198, o médico e filósofo espanhol Moses ben Maimon, conhecido como Maimônides, que viveu no Egito, escreveu em seu tratado *Venenos e Antídotos*: "tudo na literatura contra a mordida de um cão raivoso é útil somente quando aplicado antes do desenvolvimento da raiva, fora nesse caso, ainda não vi ninguém que tenha escapado com vida". Ele relatou em seu livro um método para diagnosticar a raiva canina: dar pão embebido no sangue da mordida para um cão saudável; se o cão cujo sangue estava sendo testado estivesse com raiva, o cão saudável recusaria o alimento. A raiva era comum nesse período no Egito, e Maimônides escreveu um pequeno tratado popular no qual oferecia conselhos práticos para pessoas mordidas por cães vadios. Ele estimou o período de incubação da raiva em humanos em pelo menos sete dias (Blancou, 2004; Turnes, 2014).

No século XI, Avenzoar, médico mulçumano da Espanha, também conhecido como Ibn Zuhr, descreveu os sinais em um animal raivoso: "sua loucura é uma espécie de frenesi... depois que isso durou algum tempo e chegou ao ponto de crise, evita a água e logo morre... essa doença afeta todos os animais, especialmente animais selvagens e cães: às vezes também afeta cavalos e mulas" (Blancou, 2004).

Entre os anos de 1151 e 1158, a monja beneditina Hildegarda de Bingen escreveu obras que tratam das causas das enfermidades, seus remédios e o funcionamento interno do corpo humano, nas quais propunha farinha de gesso como remédio para a mordida de um animal raivoso (Blancou, 2004; Costa, 2012).

A raiva canina foi assim descrita por Bartolomeu Anglicus por volta do ano 1230: "um veneno crescendo e se multiplicando na ferida", considerada

transmissível a qualquer outro animal que fosse mordido (Blancou, 2004; Tarantola, 2017).

No século XIII, Pietro d'Abano, professor em Pádua (Itália), descreveu um cão raivoso que caminhava com a língua para fora e o rabo entre as pernas, uivando roucamente. Ele propôs tratamento por escarificação, ventosas e banho de mar para salvar as pessoas que fossem mordidas (Blancou, 2004).

Henri de Ferrières (1379) e Jacques du Fouilloux (1573) descreveram os sintomas do cão raivoso: desesperado, arredio/fugitivo, estúpido/sem entendimento, sujeito a quedas e adormecido (ibidem).

No final do século XIII, o médico Arnaldo de Villanova (1240-1311) afirmava que era preciso proteger as feridas e os cortes cirúrgicos do ar. Ele insistia na importância da limpeza de feridas após uma mordida de cachorro. Havia a crença de que o ar era prejudicial para a cura de feridas. Villanova acreditava que o cão podia contrair a raiva comendo carcaças infectadas (ibidem; Tarantola, 2017).

1.2.3 Epidemias de raiva

Durante a Idade Média, a raiva era muito difundida na Europa. O animal mais frequentemente citado era a raposa, mas existiam relatos da doença em cães, cavalos e camelos. Muitas epidemias tiveram relação com as Cruzadas,[1] que colocaram os europeus em contato com povos e doenças desconhecidas, para as quais não tinham imunidade.

Um dos casos mais emblemáticos de que se tem registro ocorreu na Francônia (Alemanha, norte da Baviera) em 1271, quando lobos raivosos invadiram cidades e vilas atacando os rebanhos e não menos que trinta pessoas morreram vitimadas pelas mordidas infligidas (Baer, 2010; Steele; Fernandez, 1991).

Albert, bispo de Regensburg, relatou casos de raiva em cavalos na Alemanha no século XII (Blancou, 2004).

No século XV, Sidi Siouti relatou uma doença denominada *Addat-el--kalb*, cujos sintomas remetem à raiva: doença galopante entre os cães no

---

1 Expedições militares que partiram da Europa Ocidental em direção à Terra Santa em Jerusalém, com o objetivo de reconquistar territórios e manter o domínio cristão.

início do inverno (devido ao excesso de maus humores), com a qual os cães tinham as costas arqueadas, abanavam a cabeça, a língua pendia, estavam dispostos a morder e a mordida transmitia a doença aos seres humanos, levando à hidrofobia após 40 dias de incubação (ibidem).

Um tratado anônimo, escrito no Egito em 1497, relatou sintomas de raiva em casos ocorridos entre camelos e cavalos: cães babando, cabeça baixa, olhos vermelhos, cauda entre as pernas e mordendo qualquer coisa. Nele se propunha um tratamento para a cura de pessoas mordidas por um animal raivoso: a inalação de *Helleborus niger*[2] e aplicações de pepino cozido em vinho (ibidem).

Teobaldo Fettich e Bauhin reportaram muitos casos de raiva em raposas na Alemanha entre 1578 e 1581. As raposas teriam se infectado após consumirem a carcaça de um porco raivoso. Bauhin relata que, após as raposas morderem outras raposas, atacaram e infectaram bovinos, equinos e finalmente humanos. Diante da gravidade, as autoridades autorizaram a caça de raposas e o surto teria sido contido pela eliminação da população de raposas (Blancou; Aubert; Artois, 1991; Blancou, 2004).

1.3 Séculos XVI a XVIII (Renascimento)

1.3.1 A origem das doenças segundo a teoria miasmática

Nesse período da história humana, a origem das doenças ainda não era conhecida e, portanto, não era possível preveni-las de forma adequada. Alguns fatos relevantes que influenciaram direta ou indiretamente o progresso que se fez sobre o conhecimento das doenças foram: o movimento de reforma de Lutero que dividiu a Igreja Cristã e diminuiu sua intensa influência em todas as áreas do conhecimento; a invenção da imprensa, que permitiu a difusão de conhecimento por meio de livros e periódicos científicos, estimulando o pensamento crítico em relação ao conhecimento do período anterior e renovando as ciências e a invenção dos primeiros microscópios e telescópios.

2 Planta muito utilizada em homeopatia, indicada no tratamento de depressão e fraqueza muscular que pode chegar à paralisia (Homeocenter, 2015).

Na metade do século XVII surgiu a teoria miasmática, criada por Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), que associava as doenças a miasmas existentes no ar. Miasmas eram exalações de pessoas e animais doentes, odores fétidos provenientes de dejetos e substâncias em putrefação, lençóis freáticos contaminados e vapores que subiam dos pântanos (Martins et al., 1997).

Ao contrário da Roma antiga, onde já havia sistema de captação de esgoto, aquedutos de água, sanitários públicos e sanitários nas casas, as cidades europeias da Idade Média eram sujas, não havia sistema de esgoto, as casas não tinham banheiros, os resíduos permaneciam nas ruas e os banhos não eram habituais. A limpeza corporal e das roupas era precária. Banhos frequentes eram considerados prejudiciais pois podiam produzir enfermidades. Apenas quando surgiram as pestes, foi recomendada a limpeza das ruas, com o recolhimento dos resíduos e outras medidas, como: acender fogueiras nas esquinas das ruas, de manhã e à noite; arejar as roupas sobre o fogo; manter cães, porcos e gatos longe das casas; queimar os colchões dos doentes ou pessoas expostas ao ar por 30 a 40 dias; caiar, purificar e perfumar as casas (ibidem).

A teoria miasmática se tornou muito popular e, mesmo incorreta em sua concepção, foi muito útil, pois contribuiu para evitar epidemias e salvou milhões de vidas, simplesmente por pregar a higiene e a limpeza. Conceitos hoje comuns como o enterro de cadáveres, o sistema de esgoto, a coleta de resíduos e a ventilação em áreas hospitalares começaram a surgir a partir desse período, com base nessa teoria, e deram origem ao movimento higienista e sanitarista nos séculos XVIII e XIX. Foi nessa época também que teve início o uso de substâncias antissépticas e a separação dos doentes com enfermidades contagiosas em alas hospitalares específicas (ibidem).

Aplicada à raiva, a teoria miasmática pode ter contribuído para reduzir a disseminação local da doença, pela aplicação de normas de higiene, limpeza das mordeduras, enterro dos animais doentes, entre outras medidas. Mesmo sem determinar a sua origem causal, nessa época já estava estabelecido o conceito de transmissão da raiva por um animal doente.

Em 1798, Edward Jenner divulgou seu trabalho *Um Inquérito Sobre as Causas e os Efeitos da Vacina da Varíola*, iniciando com a primeira vacina, um processo que mudaria completamente o entendimento da prevenção das doenças (ibidem).

1.3.2 O conhecimento da doença

Pouco progresso foi feito no conhecimento sobre a raiva nesse período. Em relação ao tratamento da doença, a maioria dos relatos era sobre a limpeza das feridas ou algum procedimento no local da ferida como o uso de ferro quente ou de mercúrio.

Uma obra que se destaca foi escrita por Girolamo Fracastoro, médico italiano que publicou, em 1546, no livro *De contagione et contagiosis morbis et curatione*, que as doenças infecciosas eram transmitidas por minúsculas partículas transferíveis, sementes invisíveis que podiam se reproduzir sozinhas (*seminaria contaginum*). Suas teorias perduraram por três séculos até o surgimento da teoria microbiana. A raiva é uma das doenças descritas nesse livro, que estabelece o princípio de ferida incurável, que levava invariavelmente à morte após o aparecimento dos sintomas, além de expor os sintomas e o modo de transmissão da doença. O autor estudou várias epidemias de raiva, que eram comuns na Itália e na França, transmitidas principalmente por lobos. Descreveu que a doença era transmitida por meio da saliva de um animal infectado e que o período de incubação não era inferior a 20 dias, com média de 30 dias, podendo estender-se de 4 a 5 meses ou, em raras vezes, de 1 a 5 anos (Théodoridès, 1986 apud Julien, 1986; Ferreira, 2008; Ferreira; Ramos; Assmann, 2010; Blancou, 2004).

O médico italiano Frederico Grisogono, no tratado intitulado *De Modo Prognosticandi et Curandi Febres*, escrito em 1528, escreveu que:

> [...] no caso da mordedura de um cão raivoso o processo leva vários meses, porque o veneno fica escondido no sangue por 3, 4, ou 5 meses até o coração tornar-se infectado. Quando o coração é afetado, seguem-se alterações abruptas e reações adversas – o paciente começa a perder sua memória, tem medo de água e morde com mordida venenosa e contagiosa, em consequência à agressão por um cão raivoso. (Mutinelli et al., 2004)

Em 1534, Ambroise Paré, cirurgião-barbeiro que desenvolveu o tratamento para ferimentos por armas de fogo sem cauterização, considerava certos sinais clínicos patognomônicos da raiva canina: pelos eriçados, cabeça baixa, olhos vermelhos, língua pendente, orelhas abaixadas e anorexia (Blancou, 2004). Em 1591, Jean Bauhin publicou um livro sobre raiva em

Montbéliard (França). Era a notável história da raiva em lobos que ocorreu em 1590, com remédios para impedir a raiva, e recomendava que um boticário especialista poderia ser chamado para escarificar, aplicar ventosas ou sanguessugas e cauterizar a ferida (Théodoridès, 1986 apud Julien, 1986).

Em 1557, Girolamo Cardano afirmou que a saliva de um cão raivoso tinha o poder de infectar. Descreveu o material infectante da saliva de um animal doente como vírus, mas usando o termo no sentido de veneno ou poção (Blancou, 2004; Steele; Fernandez, 1991).

Baer (1975) fez o relato de mortes entre bovinos atribuídas a mordeduras de morcegos hematófagos após a chegada dos europeus a Guatemala em 1576; este seria um dos primeiros relatos associando a morte de animais de produção à mordedura de morcegos no Novo Mundo (Capítulo 3, "A história da raiva em morcegos").

Em 1610, Giovanni Battista Codronchi, médico italiano, descreveu, em seu livro *De rabie, hydrophobia communiter dicta*, casos de raiva equina e estimou que o período de incubação em humanos podia variar de 40 dias a 40 anos (Schneider, 1995; King; Haagsma; Kappeler, 2004).

No início do século XVII, Fabian de Hilden afirmou que a saliva, mesmo quando seca, poderia permanecer virulenta, citando o caso de uma pessoa infectada após romper com os dentes o fio que foi usado para consertar uma peça de roupa rasgada por um cão raivoso (Blancou, 2004).

Em 1613, Thomas Spackman, em seu trabalho sobre raiva intitulado *Uma Declaração de acidentes graves que geralmente seguem a mordida de cães loucos juntamente com a cura*, distinguia claramente as formas canina e humana da doença, mostrando um bom conhecimento clínico da doença; entretanto, ele acreditava em uma propensão natural e peculiar dos cães para enlouquecer (Swabe, 2004).

No século XVII, um famoso manual de remédios chamado *Recueil des remèdes faciles et domestiques*, ou *Remèdes Charitables de madame Fouquet*, trazia uma receita para curar a raiva que consistia em banhos no Mar Mediterrâneo durante os nove dias posteriores ao ataque de um animal raivoso (Théodoridès,1986 apud Julien, 1986).

Em 1696, há o relato da sugestão do uso do mercúrio pela primeira vez como tratamento para raiva, que teria sido feita por Jean Ravelly (ibidem). Bonel de la Brageresu relatou seu tratamento baseado no uso de mercúrio em mais de 500 pessoas infectadas em Lozère (França) entre 1753 e 1777 (Blancou, 2004).

Em 1768, D'Yauville publicou na França um tratado sobre a caça no qual surge a noção de isolamento dos animais comunicantes e a eliminação do animal infectado. O tratado especificava como controlar a raiva em uma matilha de cães de caça: eliminar o cão raivoso e todos os cães que poderiam ter sido mordidos ou atacados pelo cão raivoso e depois isolar cada um dos cães restantes separadamente até que tivessem passado treze luas (ibidem).

Em 1799, em Livorno, na Itália, ocorreu a primeira tentativa de vacina antirrábica de uso humano e animal a partir do princípio de atenuação do material responsável pela infecção. O médico Eusebio Valli reproduziu parcialmente os experimentos do abade francês, matemático e médico Robert Rimbaud Deidier. Ele teria conseguido imunizar em 1772 "vários animais inoculando saliva retirada de um cão raivoso, nenhum dos animais inoculados com saliva, à qual foi adicionado suco gástrico de sapos, contraiu raiva". Com essa preparação, Valli teria imunizado três mulheres; nenhuma delas contraiu raiva (Blancou, 2004; Martini; Cavarra; Bragazzi, 2019).

Em 1786, Vandesmonde relatou o caso de uma pessoa de Regensburg (Alemanha) que aparentemente havia contraído a raiva dois meses depois de ser mordida por um cão que não apresentava sinais de raiva no dia em que a mordeu (Blancou, 2004).

No século XVIII, havia uma recomendação para a cura da raiva muito popular em algumas partes dos Estados Unidos, envolvendo o uso de bolas de pelo calcificadas (*madstones*), encontradas no estômago de ruminantes, como vacas, cabras e veados. As pedras teriam poderes curativos, tirando a loucura da ferida, e eram mais valiosas que rubis e passadas através de gerações como joias da família. Em 1805, uma dessas pedras teria sido vendida por US$ 2 mil no Condado de Essex na Virginia. Existe um relato de que Abraham Lincoln transportou seu filho Robert, de Springfield, Illinois, para Terre Haute, Indiana, para um tratamento com as *madstones* em 1849, depois de ele ter sido mordido por um cão raivoso. Robert sobreviveu (Randolph, 1933; O'Niell, 2020).

1.3.3 Epidemias de raiva e medidas de controle

Como no período anterior, foram relatadas diversas epidemias de raiva, principalmente na Europa, com destaque para a raiva canina. Surgiram os

primeiros relatos de medidas para controlar a doença, como a eliminação sistemática de cães, a recomendação do uso de focinheira ou a amarração dos cães pelos proprietários e a proposta de quarentena para cães. A proibição de cães vadios e o uso de focinheiras e de coleiras foi incorporado à legislação de muitos países e cidades europeias.

As grandes navegações europeias em direção à Ásia e às Américas colocaram os europeus em contato com povos e com doenças desconhecidas para as quais seus corpos não apresentavam imunidade e permitiram o intercâmbio de enfermidades, o que foi prejudicial para ambos os povos, mas, com certeza, mais crítica para os povos nativos do Novo Mundo.

Europa

Em 1500, na Espanha, foi relatada uma epidemia devastadora provocada por cães raivosos (Steele; Fernandez, 1991). Em 1586, ocorreram surtos de raiva canina na Hungria, em Flandres (Bélgica), na Áustria e na Turquia. Em 1590, Bauhin relatou que havia raiva em lobos na região de Montbeliard (França), e Paumier relatou que a raiva era muito frequente na França no século XVI, especialmente entre lobos (Blancou, 2004).

Em 1586, houve relatos de casos de raiva em cães na Turquia (Morato; Ikuta; Ito, 2011). Em 1691 e 1693, epidemias de raiva animal, envolvendo principalmente cães, foram relatadas em diversas províncias italianas. Em 1779, houve registro de uma epidemia em Belluno (Itália), causada por um lobo, com mortes de pessoas e animais domésticos (Blancou, 2004).

Os relatos mostram a raiva como doença enzoótica na França no século XVIII. Em 1739, um lobo raivoso mordeu 70 pessoas (50 das quais morreram). Em 1753, uma loba mordeu 17 pessoas perto de Dijon, 8 das quais morreram, e em 1764, outro lobo mordeu mais 40 pessoas em Auvergne (Steele, 1975).

Uma epizootia de raiva canina foi relatada na Hungria em 1722 e, em 1766, 23 pessoas morreram de raiva após o ataque de um lobo raivoso perto de Varsóvia, na Polônia (Blancou, 2004).

Durante os surtos de raiva canina relatados em Londres e arredores (Inglaterra), ocorridos nos períodos de 1734-1735, 1752 e 1759-1760, surgem os primeiros relatos de eliminação dos cães como forma de controle da doença. Durante esses surtos, a morte de cães foi autorizada e incluía uma

recompensa financeira (2 xelins para cada animal morto), medida que gerou grande indignação da população. Um novo surto ocorreu na Inglaterra em 1774 e as pessoas de pouco recurso financeiro foram desencorajadas de criar cães em casa, os moradores de ruas foram proibidos de ter cães e a recompensa para cada animal doente morto aumentou para 5 xelins (Steele, 1975).

Em 1763, um surto de raiva canina atingiu a Itália, a França e a Espanha com o relato de centenas de cães abatidos pelas autoridades, incluindo a morte de 700 a 900 cães em um só dia em Madrid (Steele, 1975; King; Haagsma; Kappeler, 2004).

Em Portugal, em 1788, o uso da focinheira já era obrigatório e cães que vagavam sem coleira e sem focinheira podiam ser abatidos (King; Haagsma; Kappeler, 2004). Na Bélgica, os donos de cães eram obrigados a mantê-los amarrados para combater a raiva urbana, muito frequente no país, sob pena de multa (Steele, 1975). Na cidade de Liège (Bélgica), em 1791, era cobrada a multa de 3 florins de ouro dos donos de cães errantes. Na Suíça havia a sugestão de tornar obrigatório o uso de focinheira (Blancou; Aubert; Artois, 1991; Blancou, 2004).

Na França, em 1701, a cidade de Nanci proibiu a circulação de cães vadios. Em Paris, em 1785, cães vadios podiam ser apedrejados até a morte e, em Estrasburgo, em 1778, uma coleira de cachorro era dada ao proprietário mediante o pagamento de um imposto anual (Blancou; Aubert; Artois,1991).

Na Inglaterra, em Londres, durante o grande surto de raiva de 1759-1760, os cães deveriam ser mantidos dentro de casa por um mês. Em 1793, Samuel Argent Bardsley propôs um plano de erradicação da raiva para as Ilhas Britânicas: estabelecer uma quarentena para cães no Reino Unido, e a total proibição da importação desses animais durante a existência do plano de quarentena. A ideia só foi adotada no século seguinte (Blancou, 2004).

Américas e Caribe

Os relatos oficiais de raiva nas Américas só são conhecidos a partir de 1700. Acreditava-se que a doença tivesse chegado às Américas trazida pelos europeus, introduzida pelos cães que acompanharam os conquistadores. Entretanto, os primeiros relatos de raiva nas Américas estão relacionados a morcegos. Os primeiros colonizadores espanhóis, quando chegaram à

América, relataram mordidas de morcegos nos soldados e nos animais da tropa. As crônicas de Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdés (1526) relatam sobre os morcegos em 1514, por ocasião da conquista do Darién,[3] narrando que "eles picam à noite.... alguns cristãos morreram e outros caíram gravemente doentes". As crônicas de Juan Francisco Molina Sales (1527) sobre o descobrimento e a conquista de Iucatãn, no México, falam de "uma praga de morcegos que atacam não somente os animais de carga, mas também os homens, sugando-lhes o sangue enquanto dormiam" (Baer, 1975; Romero-Almaraz; Aguilar-Setien; Sanches-Hernandez, 2006). Pietro Martire d'Anghiera, considerado o primeiro historiador do Novo Mundo, cronista do descobrimento e exploração das Américas, relatou, nas três primeiras viagens de Cristóvão Colombo, a morte de seres humanos por mordidas de morcegos que os atacavam (Teixeira; Papavero, 2012). Esses e outros relatos de naturalistas e historiadores da América Luso-Hispânica são detalhados no Capítulo 3, "História da raiva em morcegos".

Os registros mais antigos de raiva nas Américas são do México, em 1709, e da Costa Rica, em 1714. O registro da Costa Rica se refere à raiva canina, e outros surtos ocorreram em 1721 e 1763. No surto de 1763, o governador ordenou a eliminação dos cães. Houve relato de raiva humana em 1719 nas Antilhas, durante a dominação inglesa, e na Ilha de Barbados em 1741. No Peru, foi relatada uma epidemia em 1803 que causou a morte de 42 pessoas na cidade de Ica, chegando à Argentina em 1810. Lá, o primeiro relato, de 1806, foi feito sobre cães de caça introduzidos pelos soldados ingleses. O Uruguai registrou o primeiro caso em 1807, a Colômbia em 1810 e o Chile em 1835 (Favi; Duran, 1991; Morato; Ikuta; Ito, 2011; León et al, 2021).

No Caribe, a raiva canina já tinha sido registrada em vários países. Em 1743 em Barbados, em 1776 em Guadalupe e em 1783 na Jamaica e na República Dominicana. Em todos esses registros, foram relatados surtos que incluíam mortes humanas (Steele, 1975; Nadin-Davis; Bingham, 2004).

Os primeiros relatos de surtos de raiva em cães nos Estados Unidos são datados de 1753 e 1762, nos estados da Virgínia e da Carolina do Norte, respectivamente. Entretanto, foi em 1768 que ocorreu a primeira grande

---

3 Estreita faixa de terra pantanosa, repleta de florestas, entre o Mar do Caribe e o Oceano Pacífico, que separa a província de Darién, no Panamá, na América Central, da Colômbia, na América do Sul

epidemia em Boston e em outras cidades americanas, que persistiu até 1771, envolvendo inicialmente raposas e cães que levaram a doença para suínos e animais domésticos. A "loucura canina", como a raiva era chamada, assolou toda a América do Norte no período colonial durante o final dos anos 1700. Em 1779, era comum na Filadélfia e em Maryland e, em 1797, ocorreu uma epidemia em cães em Rhode Island (Steele, 1975).

África

Há poucos documentos sobre raiva nesse período no continente africano. Em 1776 e 1780, viajantes relataram carcaças de lobos e raposas espalhadas pelas estradas da região de Bône até La Calle, na Argélia. Alguns sinais descritos nesses animais como tremores, marcha instável e perda de instinto de autopreservação sugerem a ocorrência de raiva (Blancou, 2004). Roucher afirmou que a raiva na Argélia não foi introduzida durante a colonização francesa, que teve início em 1830, e que a doença já existia em tempos anteriores (Matter et al., 2004).

Segundo Blancou (2004) a doença era ausente ou rara no Egito no século XVIII e poucos casos foram registrados em Alexandria entre 1850 e 1856. Na Líbia, não há registros de raiva no século XVIII. A raiva teria aparecido em Malta pela primeira vez em 1847 com o registro de casos de raiva em pessoas mordidas por cães e gatos. Na Tunísia, a raiva tem ocorrido de forma endêmica (Matter et al., 2004).

1.4 Séculos XIX e XX (Era Pasteuriana)

1.4.1 Teoria microbiana

O início do século XIX não parecia promissor em relação à saúde coletiva e não trouxe grandes progressos na descoberta da etiologia, do tratamento e controle das doenças. Permaneciam válidos os conceitos do período anterior, de contágio associado a veneno e que a transmissão das enfermidades se dava pelo ar (miasmas). Não se acreditava na transmissão de enfermidades pela água nem por intermédio de outros seres vivos. Entretanto, Edward Jenner fazia estudos há muitos anos sobre a varíola, doença muito comum e de alta

mortalidade, que culminaram em 1796 com o desenvolvimento de uma vacina, a primeira da história. Já existia um processo chamado variolação ou inoculação de bexigas, usado na Turquia e trazido para a Europa em 1722, também usado no Brasil (Martins et al., 1997).

Na segunda metade do século XIX, surge a teoria microbiana, inicialmente influenciada pelas teorias miasmática e higienista, posteriormente se impondo como teoria aceita pela comunidade científica e pela população. A teoria microbiana foi embasada em muitos estudos e, ao longo das décadas seguintes, muito progresso foi feito na identificação dos agentes causais de várias doenças. Alguns desses estudos e descobertas são citados a seguir.

Robert Koch estabeleceu os passos que uma pesquisa cientifica sobre microrganismos devia seguir para determinar, de forma definitiva, a relação causal entre a doença e o microrganismo. Em 1880, Koch identificou o agente causal da tuberculose. Louis Pasteur, Emile Roux, Charles Chamberland e Louis Thuillier, estudando os mecanismos de infecção, revolucionariam a Medicina e a Saúde Pública, introduzindo conceitos de assepsia, antissepsia e desenvolvendo profilaxias e terapêuticas biológicas (ibidem).

Antes deles, vários estudiosos já associavam o aparecimento de doenças a seres microscópicos ou parasitas, mas ainda eram estudos isolados, sem estabelecer uma relação causal. Em 1835, Agostino Bassi descobriu que os bichos-da-seda morriam quando infectados por um fungo que produzia uma doença chamada muscardina. O fungo, mais tarde, foi batizado de *Botrytis bassiana,* em sua homenagem. Em 1836, Alfred Donné, estudando doenças venéreas de homens e mulheres, detectou em mulheres a presença de um microrganismo, o *Trichomonas vaginalis*, e em homens, no cancro duro (sífilis), identificou um animálculo que chamou de *Vibrio lineola*, atualmente denominado *Treponema pallidum* (ibidem).

Em 1840, Jacob Henle, que foi professor de Kock, argumentava que a causa das doenças devia ser "a existência de organismos minúsculos que penetrariam no nosso corpo e depois de um período de incubação, durante o qual estariam se reproduzindo e que ninguém havia descoberto esses organismos pela imperfeição dos microscópios". Em 1849, Félix Pouchet descobriu os vibriões (*Vibrio cholerae*) em dejetos de doentes com cólera. Em 1850, Casimir Davaine e Pierre Raver identificaram corpúsculos filiformes (bacilos) no sangue de carneiros mortos pelo antraz ou carbúnculo. Antoine Béchamp, em 1867, estudando a pebrina, doença do bicho-da-seda,

concluiu que a doença era causada por um microrganismo parasitário. O estudo de Béchamp foi apresentado no mesmo dia em que Pasteur apresentava o seu estudo, com a mesma conclusão (ibidem).

1.4.2 O conhecimento da doença

Em 1802, 1818 e 1819, os médicos René-Nicolas Dufriche Desgenettes e Serafin Sola repetiram, no Marrocos, as experiências do médico Eusebio Valli, baseadas nos experimentos de Robert Rimbaud Deidier. Essas experiências seriam a primeira tentativa de vacina antirrábica para uso humano e veterinário (Martini; Cavarra; Bragazi, 2019), conforme descrito no tópico 1.3.2.

O surgimento do tratamento de Pasteur contra a raiva em 1885, com a sobrevivência de uma pessoa vítima de múltiplas e graves mordeduras de um animal silvestre raivoso, iniciou uma nova fase no controle da doença. Se antes a raiva ocupava extensos espaços geográficos, o tratamento humano pós-exposição e a vacinação animal mudariam inteiramente esse cenário, de tal forma que, no século XX, vários países europeus atingiriam a categoria de países livres da raiva terrestre: Irlanda (1902), Inglaterra (1922), Finlândia (1936, 1959 e 1991), Portugal (1960), Holanda (1991), Itália (1997), Suíça (1998) e França (2000), conforme detalhado adiante no tópico 1.4.3 [Europa].

No decorrer do século XX, o tratamento antirrábico pós-exposição se tornou regularmente e amplamente utilizado em todo o mundo. Com o tratamento humano associado à vacinação canina, o século XX termina com significativa redução no número de casos humanos de raiva no mundo. A doença se torna rara na Europa (12 casos em 1992 e 8 casos em 1993). Na América do Norte são registrados apenas 10 casos na década de 1980 e, na América Latina e Caribe, a tendência de queda dos casos, registrada na última década do período, se estabelece no século seguinte. O mesmo êxito não foi alcançado na Ásia, que encerrou o período com 35 mil a 55 mil casos por ano, e na África, com número estimado de 5 mil a 15 mil casos por ano, conforme detalhado adiante no tópico 1.4.3 para cada continente.

Ao final do século XX, o número de casos de raiva canina sofreu significativa redução no continente norte-americano, em grande extensão do

território europeu e na América Latina. Alguns países latino-americanos, como o Chile, não registraram mais casos de raiva humana de origem canina, e grandes cidades e capitais de estados ou províncias da região, como São Paulo, no Brasil, Lima, no Peru, e Buenos Aires, na Argentina, controlaram a raiva de origem canina. A raiva silvestre tornou-se mais relevante e passou a representar a maioria dos casos de raiva em países da Europa, Estados Unidos e Canadá, conforme detalhado adiante no tópico 1.4.3 para cada região.

A fundação da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), em 1902, e da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1948, colaborou para o controle da doença oferecendo apoio técnico-científico aos países afetados pela doença. A criação de um sistema de informação com dados globais, continentais e regionais da doença permitiu visualizar o problema de forma global e ampla e, ao mesmo tempo, com as especificidades locais.

1.4.3 Epidemias de raiva e medidas de controle

Desde o começo do século XIX, a raiva era enzoótica na Europa, especialmente em raposas e, em certas épocas e lugares, atingia proporções epidêmicas como o principal reservatório do vírus.

As Guerras Napoleônicas, que duraram de 1803 a 1815 e envolveram quase todos os países da Europa, contribuíram para a disseminação da doença pelo território europeu, que se tornou muito mais frequente nos anos que se seguiram aos conflitos em comparação aos períodos anteriores. Quando se compõe o cenário de milhares de soldados com seus cavalos, mantimentos e equipamentos, incluindo equipamentos pesados como canhões, marchando em locais onde antes as populações de animais silvestres viviam sem interferência humana, pode-se deduzir que o impacto nessas populações deve ter gerado um alto nível de estresse, não só pela perda do habitat quanto pela falta de alimento gerada pela caça das presas de raposas e lobos, usadas na alimentação dos soldados. Como exemplo, Steele (1975) cita Viena, na Áustria, onde ocorriam quatro ou cinco casos esporádicos entre cães e, após 1814, a doença assume proporções endêmicas, com 46 casos.

A eliminação de determinada população animal, em especial a canina, foi amplamente utilizada em muitos países como medida de controle da doença.

Nesse período, a primeira proposta de manter animais em quarentena, como forma de evitar a introdução da doença em determinado território, tornou-se efetiva. Outras medidas, que eram usadas de forma isolada, começaram a ser introduzidas de forma mais sistemática: amordaçamento de cães, estabelecimento de multas aos proprietários de cães soltos em vias públicas e registro compulsório dos animais.

Europa

Logo no começo do século XIX, em 1803, um grande surto de raiva em raposas aconteceu na região leste da França. Centenas de raposas mortas foram vistas na Cordilheira do Jura, nos Alpes. O surto se espalhou pela Europa, atingindo a Alemanha, a Inglaterra e regiões da Áustria, Suíça e Crema, na Itália, envolvendo raposas, lobos, cães e animais de fazenda. A epidemia continuou inabalável até 1835 (ibidem).

Entre 1805 e 1807, uma epizootia da raiva em raposas ocorreu em Baden-Wurtemberg (Alemanha) e reapareceu em 1828, com casos secundários, tendo as martas, um mustelídeo carnívoro, como vítimas. Entre 1810 e 1813, na mesma região, vários casos de raiva voltaram a ser relatados entre as martas (Blancou, 2004).

De 1813 a 1834, a raiva foi comum na Ucrânia, Holanda, Suíça, Noruega, Rússia, Polônia, Dinamarca e Alemanha envolvendo raposas, lobos, cães, gatos e renas. Casos de raiva em humanos foram registrados na Inglaterra em 1828, e as autoridades determinaram a eliminação das raposas, gerando pânico entre os moradores (Steele, 1975). Em 1829, um lobo mordeu 11 pessoas em Marmaros (Hungria), 4 das quais morreram de raiva (Blancou, 2004).

Em Malta, país-ilha próximo à Itália, houve um relato de surto de raiva em cães em 1818, provavelmente importada de cães vindos do continente. O surto teria sido controlado pela captura e eliminação dos cães de rua. A doença foi controlada no país em 1900 a partir da exigência de licença compulsória e seis meses de quarentena de cães importados (Savona-Ventura, 2016).

No período de 1835 a 1843, muitos países registraram surtos de raiva. Em Viena, na Áustria, uma epizootia de raiva em cães se estendeu de 1835 a 1843, com 141 casos em 1841, um número sem precedentes na época, que causou muito alarme. Entre 1839 e 1842, houve uma epizootia em Württemberg, na Alemanha, com registro de 251 cães mortos de janeiro de 1840 a fevereiro de

1842. Durante os anos de 1841 e 1842, a raiva foi epizoótica em cães em Lyon, na França, com o registro de oito mortes humanas (Steele, 1975).

Em 1847, a raiva canina foi registrada em Roscommon, na Irlanda, com transmissão da doença para os rebanhos. Casos de raiva voltaram a ser registrados em 1864 com mortes humanas (ibidem). Em 1897, a Lei de Doenças dos Animais estabeleceu medidas para impedir a propagação da raiva na Irlanda, entre elas a obrigatoriedade de se manterem amordaçados os cães em locais públicos, o isolamento de qualquer animal suspeito e medidas rigorosas quanto à apreensão, à destruição e ao descarte de cães vadios. Anteriormente à lei, em 1895 e 1896, 771 animais (567 cães) e 687 animais (491 cães), respectivamente, haviam sido infectados. Com o cumprimento das medidas, incluindo a apreensão de 5.495 cães vadios em 1898, e 4.364 mortos no final de 1890, houve impacto imediato. Em 1898 e 1899, o número de infecções relatadas foi reduzido para 132 e 92, respectivamente. Nos últimos anos em que a raiva foi prevalente na Irlanda, houve registro de mortes humanas: 5 em 1895, 4 em 1896, 4 em 1897 e, em 1898, ocorreram as 4 últimas mortes humanas registradas no país ocasionadas pela raiva. Em 1902, a raiva foi considerada erradicada na Irlanda (Clancy, 2006).

Epizootias de raiva canina ocorreram em Hamburgo, na Alemanha, no período de 1851 e 1852, com registro de mais de 200 mortes de cães. Medidas de restrição da circulação de cães e eliminação de cães de rua foram realizadas, com um número total de 14 mil cães mortos (Muller; Cox; Muller, 2004).

Em 1851, em um incidente em Huez-Au-Gal, na França, um lobo raivoso teria atacado 46 pessoas e matado 82 animais de rebanho, em um só dia. Na cidade de Adália, agora denominada Antália, na Turquia, ocorreu um episódio semelhante, envolvendo também um lobo, em 1852. Ele teria mordido 135 pessoas e matado 85 ovelhas (Blancou, 2004; Steele, 1975)

Os incidentes relatados mostram a capacidade de transmissão da doença por um único animal silvestre. Nesse período, existem muitos relatos de lobos raivosos que percorriam longas distâncias, invadindo aldeias e atacando pessoas e animais (Muller; Cox; Muller, 2004). Animais carnívoros, quando raivosos, mostram reação exacerbada a estímulos repentinos de som e visão, mostrando-se cada vez mais irritados, inquietos e nervosos. Os lobos normalmente uivam como parte do seu comportamento, mas, quando raivosos, por causa da paralisia da musculatura da laringe, os sons emitidos são

definidos como um lamento arrepiante. Swabe (2004) relatou o caso de um paciente vítima da doença rosnando e uivando, perturbando todo o hospital.

Nos anos 1850, a raiva era prevalente na Alemanha entre cães e veados, com relato de grande número de mortes entre os veados. Nos anos 1860, a raiva foi epizoótica em muitas cidades e estados da Europa como Viena (Áustria); Saxônia (Alemanha); Lancashire, Londres, Nortúmbria, Newburgh, Yorkshire e Liverpool (Inglaterra); Paris (França); São Petesburgo (Rússia) e em cidades da Bélgica. Em São Petesburgo, de 1863 a 1874, 47 pessoas morreram de raiva. Em 1870, a doença chegou à Escócia com uma morte humana registrada em Dundee (Steele; Fernandez, 1991).

Na Baviera (Alemanha), o número de casos de raiva canina aumentou assustadoramente entre 1871 e 1875, e muitas pessoas morreram da doença: 15 em 1873, 29 em 1874 e 23 em 1875. Uma lei aprovada em 1876 estabeleceu um imposto aos proprietários de cães, tornando sua identificação obrigatória, e a raiva desapareceu cinco anos depois (Blancou, 2004).

Em 1878, 500 casos de raiva canina foram registrados apenas em Paris (França) e 24 pessoas morreram. As autoridades iniciaram a eliminação de cães e 4 mil animais foram abatidos na capital francesa, no espaço de dois meses (ibidem).

Na Inglaterra, em 1886, a raiva se tornou uma doença de notificação obrigatória no Ato de Doenças Contagiosas Animais. Em 1887, o governo britânico enviou uma comissão à França para se informar sobre os resultados da vacinação antirrábica de Pasteur. O próprio Pasteur sugeriu a Victor Horsley, secretário da comissão: "o que você precisa fazer é estabelecer uma breve quarentena que cubra o período de incubação, amordaçar todos os seus cães no momento presente e em poucos anos você estará livre". A partir desse ano, a lei dava às autoridades poder para amordaçar, controlar a população canina, deter e dispor de cães errantes. Sob essa lei houve uma redução do número de casos de raiva, de 129, em 1890, para 38, em 1892. Houve considerável oposição pública ao amordaçamento de cães. O número de casos voltou a aumentar e, em 1895, ocorreram 727 casos (Blancou, 2004; Hill, 1971).

Com a retomada das medidas e o controle da importação de cães em 1897, as autoridades britânicas consideraram a raiva canina erradicada em 1903. Entretanto, em 1918, a doença voltaria à Inglaterra na localidade de Piemonte, por causa de um cão comprado ilegalmente. A doença se espalhou para localidades vizinhas, com 129 casos em Devon e Dorset atribuídas

a esse caso, e mais 190 surtos em outras partes do país. Não se concluiu se todos os casos tiveram origem no cão de Piemonte ou em outros cães que voltaram com os soldados da Primeira Guerra Mundial. A doença foi novamente considerada erradicada em 1922. De 1922 a 1970, 100 mil animais foram submetidos a quarentena para a entrada no território britânico, o que impediu a entrada de 27 animais detectados positivos: 25 cães, 1 gato e 1 leopardo (Kaplan, 1985; Hill, 1971).

Em 1939, ano de início da Segunda Guerra Mundial, ocorreu um foco de raiva envolvendo raposas-vermelhas (*Vulpes vulpes*), na fronteira da Rússia com a Polônia. O surto se espalhou, atingindo em 1947 as raposas da Alemanha. Em 1963, o surto chegou à Dinamarca, em 1966 atingiu a Bélgica e, em 1968, a França (Kaplan, 1985).

Em Portugal, em 1889, o Regulamento Geral de Sanidade Animal estabeleceu, no que se referia ao controle da raiva, que somente cachorros com coleira com nome e endereço do proprietário seriam autorizados a circular nas vias públicas; os outros cães (vadios e de vida livre) podiam ser capturados e eliminados. Em 1925, a vacinação canina, a partir dos 4 meses, tornou-se compulsória, assim como o registro dos animais, que eram liberados somente mediante comprovação da vacinação. Portugal não reportou mais nenhum caso de raiva animal desde 1960 (Abellan Garcia et al., 2004).

Na Espanha, nas duas primeiras décadas do século XX, a média anual de casos de raiva humana era de 45. A eliminação de cães foi usada como medida de controle da doença. Durante os anos da Guerra Civil (1936-1939), os números de casos de raiva humana voltaram a subir, com 95 e 85 casos registrados em 1938 e 1939, respectivamente. Após o fim da Segunda Guerra Mundial, com a regularidade do tratamento pós-exposição, o número de mortes humanas se reduziu e a Espanha registrou o último caso autóctone em 1965 (ibidem).

A Finlândia foi declarada área livre da raiva pela primeira vez em 1936 e, posteriormente, epidemias locais ocorreram em 1940-1942, 1952-1954 e 1956-1959. Por se tratar de áreas fechadas, a raiva foi controlada por restrição de movimento dos cães, vacinação e captura. O país foi novamente considerado área livre da raiva em 1959. Em 1988, um surto de raiva ocorreu em cães-guaxinins (*Nyctereutes procyonoides*) que foi eliminado com vacinação oral em 1989 (WHO, 1992). A presença de cães-guaxinins foi relatada pela primeira vez na Finlândia em 1930 e, até 1950, era considerada uma pequena

população, mas, nos anos 1970 e 1980, a população desses animais tinha se tornado muito significativa (Nyberg et al., 1992).

América Latina e Caribe

No Peru, em 1803, ocorreu o primeiro surto de raiva humana, 42 pessoas morreram e o abate de cães foi usado para o controle da doença, que, apesar disso, permaneceu ativa por muitos anos, atingindo cavalos, bovinos, suínos, burros, cabras além de cães e gatos. Em 1808, a doença diminuiu, se tornando enzoótica (Steele, 1975).

No Uruguai, a raiva era desconhecida até o fim do domínio colonial. Dom Félix de Azara, militar e naturalista espanhol, percorreu durante vinte anos (1781 a 1801) toda a extensão do Rio da Prata e declarou que "nenhum cão sofre de raiva ou hidrofobia, uma doença desconhecida na América". A raiva apareceu em 1807, após as invasões inglesas, em alguns cães que vieram da África do Sul ou da Inglaterra, em navios de guerra ou navios de troca comercial. Durante toda a campanha inglesa houve relatos da extensão e do terror que persistiram em relação à raiva. Em setembro de 1815, os ingleses se retiraram de Montevidéu e, em outubro, foram tomadas medidas severas para o controle da raiva:

> [...] que cada pecuarista seja forçado a realizar abates periódicos de cães, controlando a entrega mensal de um determinado número de caudas de cães, de acordo com a extensão do seu campo. Em cada casa, tenha apenas um cachorro ou dois, todo o resto e os que os excedem serão mortos; três entre as fazendas e quatro nos salgados e matadouros. Também, foi realizado o abate de cães encontrados na cidade, exceto os de raça fina; os de águas; os de perdizes e os de presas, que eles servem para proteger a casa, porém com a proibição de mantê-los soltos ou os de precisão, neste caso mantê-los amordaçados. O não cumprimento das medidas era punido com multas. (Turnes, 2014)

A doença foi introduzida em La Plata, na Argentina, em 1806, provavelmente pelos cães dos oficiais ingleses que estavam expandindo seus interesses econômicos na região construindo estradas de ferro, como ocorrido no Uruguai, e se tornou enzoótica (Steele, 1975). Da Argentina, a doença se espalhou e chegou ao Chile em 1835, e gradualmente se tornou endêmica em

cães em muitos países da América do Sul, incluindo casos de mortes humanas (Brown, 2011). No período de 1970 a 1980, a Argentina registrou 22.380 casos de raiva, sendo 16.445 em cães e a maioria deles na capital, Buenos Aires, e arredores, incluindo 77 mortes humanas. (Bögel, 1987). A raiva urbana foi controlada a partir de 1981 e o ciclo aéreo, com raiva transmitida por morcegos, adquiriu maior importância (Domen; Beltran, 2006).

No Brasil, em 1906, iniciou-se uma epidemia de etiologia desconhecida em Santa Catarina, que entraria para a história da raiva no país e no mundo por introduzir um novo reservatório, o morcego hematófago *D. rotundus*, e um novo ciclo da doença, o ciclo aéreo. Até a ocorrência dessa epidemia, os morcegos nunca tinham tido sua importância revelada na epidemiologia da doença. Carini (1911) identificou a epidemia como raiva, levantou a hipótese de a doença ser transmitida por morcegos e fez o diagnóstico positivo em bovinos e cavalos. Em 1908, a epidemia já havia vitimado 4 mil bovinos e mil equinos. Dada sua importância histórica, essa epidemia foi detalhada no Capítulo 3, "História da raiva em morcegos", tópico 3.2.3.1.

No Brasil, no período de 1970 a 1980, foram registrados 258.464 casos de raiva. Os cães representaram a maioria, com 119.754 casos, 10.597 ocorreram em gatos, 38.132 em animais de produção, 3.975 em animais silvestres, 5.241 em animais não especificados. Em humanos, nesse período, foram registrados 2.765 casos de raiva (Bögel, 1987). Nos anos de 1992 e 1993, ocorreram 54 e 50 casos de raiva humana, a maioria transmitida por cães, 38 e 30, respectivamente. Em relação à raiva animal, foram registrados 3.890 e 1.939 casos, respectivamente (WHO, 1994, 1996). A raiva no Brasil nesse período é apresentada no Capítulo 4, "História da raiva no Brasil", séculos XIX e XX.

Na década de 1930, ocorreram epidemias em bovinos no Brasil, na Colômbia, na Bolívia, na Venezuela, no México e em Trinidad. Na epidemia ocorrida em Trinidad que vitimou 53 pessoas e 2 mil animais, a doença foi inicialmente diagnosticada como botulismo nos animais e poliomielite em humanos, porém Hurst e Pawan (1931, 1932) observaram o grande número de mordidas de morcegos em bovinos que posteriormente morreram, sugerindo que os morcegos eram os responsáveis pela transmissão da doença, o que se confirmou com o isolamento do vírus em numerosos morcegos frugívoros e hematófagos (Capítulo 3, "História da raiva em morcegos"). Pawan (1936) estudou outra epidemia de raiva ocorrida em Trinidad, que

levou à morte 89 humanos e milhares de bovinos, e isolou, pela primeira vez, o vírus da raiva de um morcego insetívoro (Capítulo 3, "História da raiva em morcegos").

Na Venezuela, a raiva era essencialmente urbana, com o cão sendo a principal fonte de infecção. As raposas eram os reservatórios da doença e programas de controle da raiva canina eram limitados às cidades (Beran, 1981). Na década de 1990, a raiva foi endêmica, com surtos na parte ocidental do país e aumento do número de casos humanos transmitidos por cães entre 1995 e 1997. O país realizou campanhas de vacinação canina, porém com cobertura vacinal insatisfatória (Ortiz, 2003).

No Equador, ocorreram epidemias de raiva nos anos de 1980 a 1983, 1992 e 1993 e 1995 e 1996. Segundo Paredes (2010), os cães perambulavam pelas ruas de maneira incontrolável, problema que afetava diretamente a ocorrência da raiva, sendo necessário ter estratégias e programas de controle eficientes para reverter essa situação. Um plano de controle e eliminação da doença foi introduzido com atividades de vigilância epidemiológica e campanhas de vacinação em massa no país, levando à diminuição da raiva urbana (Jaramillo-Castro et al., 1998; Yaguana; López, 2017).

No México, aproximadamente 3.600 casos de raiva em humanos foram reportados entre 1939 e 2003, e mais de 90% desses casos estavam associados à transmissão do vírus por cães. Esforços para controlar a raiva em cães levaram à redução do número de casos humanos, de uma média de 70 casos por ano durante o período de 1939 a 1989, para 32 casos durante o período de 1990 a 2003 (Velasco-Villa et al., 2006). Em relação ao reservatório silvestre, em 1950, foi iniciado um extenso programa de controle da população de coiotes, identificado como o principal reservatório e vetor do vírus na região. Esse programa usou fluoracetato de sódio em iscas de carne de cavalo, distribuídas por 4 milhões de acres. Embora na época o programa tenha sido considerado um sucesso, atingiu diversas espécies não problemáticas para raiva naquele momento, eliminando mais de 28 mil animais, principalmente lobos, coiotes, raposas e cangambás,[4] incluindo cães domésticos, a ponto de

---

4 Os cangambás são animais da família Mephitidae, da ordem Carnívora, classificados em quatro gêneros (*Mephitis*, *Spilogale*, *Conepatus* e *Mydaus*). Nos três primeiros gêneros já foram detectados animais com raiva. Em inglês são chamados de *skunks*, nome comum a várias espécies. Os *stripped skunks* são os cangambás listrados (*Mephitis mephitis*); o *hooded skunk* é o cangambá encapuzado; o *Mephitis macroura* é o *hog-nosed skunk*; o cangambá de nariz de porco é o

dividir a opinião dos fazendeiros sensibilizados com a morte de seus cães (Cocozza; Málaga-Alba, 1962).

No Chile, em 1835, Charles Darwin apontou, em suas notas de viagem, que não era a primeira vez que se declarava a existência de raiva nos vales chilenos (Favi; Duran, 1991). Quando isso ocorria, era então ordenada a eliminação dos cães errantes; muitos indivíduos eram atacados pela doença e morriam de 12 a 90 dias após as mordidas e 5 dias após os primeiros sintomas dessa doença estranha e terrível, que aparece em intervalos no mesmo local isolado (Steele, 1975; Favi; Duran, 1991). Até a década de 1960, a raiva canina e a felina eram frequentes no Chile; a partir da década de 1970, o número de casos diminuiu significativamente para poucas dezenas ao ano. A vacinação canina massiva no Chile foi suspensa em 1982, substituída por vacinações focais e perifocais. A vacinação periódica em área fronteiriça ao Peru, onde a raiva canina ainda era registrada, foi mantida (Favi; Duran, 1991). O último caso de raiva humana transmitido por cão foi notificado em 1972. Após 24 anos sem casos de raiva humana e com a raiva canina sob controle no país, foi registrada a ocorrência de um caso de raiva humana. A análise antigênica revelou a origem do vírus como associada a morcego insetívoro (Favi et al., 2002).

No Caribe, os mangustos (*Herpestes auropunctatus*), animais naturais do Irã, do Paquistão e da Índia foram introduzidos nos anos 1870 e 1880 para combater os ratos da lavoura de cana-de-açúcar. Com a falta de predadores naturais, esses animais se multiplicaram e, quinze anos depois, se tornaram uma população tão numerosa que várias tentativas de erradicação foram feitas, todas frustradas, gerando impacto ambiental em todos os locais onde os mangustos foram introduzidos. Em 1950, o mangusto foi identificado pela primeira vez como reservatório da raiva em Porto Rico, Granada, Cuba e República Dominicana. A raiva canina já estava presente em cães em Porto Rico desde 1841, antes, portanto, da introdução dos mangustos. Há relatos de 1902 envolvendo o comportamento suspeito de mangustos e animais domésticos, e relatos de casos em 1942, porém a doença só foi laboratorialmente confirmada em 1952, quando uma vaca mordida por mangusto

Conepatus mesoleucus; os *spotted skunks* correspondem a várias espécies de cangambás malhados (*Spilogale spp*). Muitas vezes são confundidos com gambás; em inglês, *opossuns*. Os gambás são marsupiais da família Didelphidae.

morreu. Entre 1952 e 1967, casos de raiva foram relatados esporadicamente em Granada, totalizando 358 (3 humanos, 1 morcego, 88 cães, 3 gatos, 100 em rebanho, 142 mangustos e 21 desconhecidos). Entre 1968, quando um programa de vigilância e pesquisa foi iniciado, e 1977, ocorreram 699 casos de raiva (1 humano, 2 morcegos, 541 mangustos, 1 gambá, 29 cães, 12 gatos e 113 animais de produção). Os dados acumulados de 1952 a 1977 apresentam 1.057 casos de raiva em mangustos e 132 em cães e gatos, e demonstram a importância desse animal em Granada (Acha; Arambulo, 1985; Everard; Everard, 1985).

Na América Latina, a população canina sempre foi numerosa, assim como o número de mordeduras e, em consequência, o número de tratamentos pós-exposição. Em 1970, a população canina estimada da cidade de Buenos Aires (Argentina) e da cidade do México era de 600 mil animais, em cada cidade. Em Montevidéu (Uruguai) era estimada em 400 mil animais, em Lima (Peru) e no Rio de Janeiro (Brasil), era estimada em 300 mil animais. Esse número era considerado enorme e perigoso em relação à raiva, segundo dados da Reunião Especial de Ministros da Saúde realizada em Buenos Aires (*O Brazil-Médico* – RJ, 1970, ed.02). A população canina na América Latina e no Caribe era estimada entre 29 e 49 milhões ou, em relação a população humana, entre 1:13 e 1:8 cão por habitantes. Comparando esse dado com a produção de vacinas no período de 1970 a 1980, o déficit para atender a população canina era entre 10 e 28 milhões de doses (Bögel, 1987).

No México, em 1963, 77.526 pessoas foram vítimas de mordeduras de animais, na Argentina, 66.274 pessoas, e no Peru, 52 mil pessoas, com a maioria dos casos relatados por agressões caninas. O alto número de mordeduras implicou em 500 mil tratamentos anuais contra a doença (*O Brazil-Médico* – RJ, 1970, ed.02). No período de 1970 a 1980, mais de 300 mil pessoas receberam tratamento pós-exposição na América Latina e no Caribe (Bögel, 1987).

A média anual de casos de raiva animal no período de 1957 a 1966 na América Latina foi calculada em 10 mil, total considerado como 20% da incidência real (*O Brazil-Médico* – RJ, 1970, ed.02). No período de 1970 a 1980, a situação permaneceu ruim, a média anual de casos de raiva canina foi de 18 mil. O total de casos na região foi de 258.464, sendo a maioria, 119.754, em cães e 38.132 em animais de produção. Os países que apresentaram os maiores números de casos foram o México, com 85.338, o Brasil, com 53.033 e a Colômbia, com 45.983 (Bögel, 1987). O informe da OMS (WHO, 1994)

para o ano de 1992 apontava uma tendência de queda nos números da região, com o relato da ocorrência de 14.934 casos, a maioria em cães (4.637) e em animais de produção (1.087).

No período de 1957 a 1966, a incidência da raiva humana era alta na América Latina. A média de casos nesse período foi de 220 ao ano, mais alta que a média dos dez anos anteriores, de 178 casos. A Colômbia teve 656 casos, a maior incidência entre os países da região; o México, 451 casos; o Brasil, 211 casos; a Argentina, 194 casos; a Venezuela, 163 casos, e o Peru, 146 casos (*O Brazil-Médico* – RJ, 1970, ed.02). No período seguinte, de 1970 a 1980, a situação permaneceu ruim, a média de casos humanos foi de 280 ao ano. Os países com maiores números foram o Brasil, com 1.156, e o México, com 652 casos; os dois países representaram dois terços do total de casos; entretanto, considerando a taxa por um milhão de habitantes, esses países apresentaram taxas de 0,9 e 1,0, respectivamente, enquanto no Equador a taxa foi de 2,5; em El Salvador, 2,4, e em Honduras, 1,3 e, portanto, a raiva representou um sério problema de Saúde Pública para esses países. (Bögel, 1987). Para os anos de 1992 e 1993, a OMS (WHO, 1994; 1996) relatou 219 e 196 casos de raiva humana na região, respectivamente, números menores, indicando tendência de queda em relação à média do período de 1970 a 1980.

América do Norte

No Canadá, em 1819, o duque de Richmond, governador geral, morreu, supostamente, de hidrofobia. A fonte de infecção permaneceu controversa, havendo dúvidas entre o seu cão Blucher ou uma raposa cativa que, embora fosse considerada mansa, o teria mordido na mão. Este não teria sido o primeiro caso de raiva humana reportado no Canadá, apenas o mais famoso, uma vez que três casos teriam ocorrido em 1814, 1815 e 1817. Outro relato de raiva humana ocorreu em Quebec, em 1839, quando um médico foi mordido na face por um cão. Casos de raiva não são mencionados no relatório do Ministério da Agricultura do Canadá de 1866 a 1900 (Morato; Ikuta; Ito, 2011; Tabel et al., 1974; Whitney, 2013).

Em 1905, foram registrados casos esporádicos em cães e um caso em uma criança mordida por um cão em Ontário, o que deu origem à primeira regulamentação sobre raiva no país. Entre 1925 e 1967, dezenove casos de

raiva humana foram registrados no Canadá. Entre 1907 e 1945, o cão foi o principal vetor de raiva. Foram relatadas epidemias de raiva em cães e animais de produção em Ontário e Quebec, com picos em 1910, 1928 e 1939, com cães raivosos cruzando o estado de Nova York (Estados Unidos), através da península do Niágara (Tabel et al., 1974, Morato; Ikuta; Ito, 2011). No período entre 1945 e 1972, a raposa se tornou o principal vetor da doença, identificada como raiva por Plummer em 1947. Na região noroeste do país, a doença era conhecida como doença da raposa-do-ártico (*Alopex lagopus*) (Black; Lawson, 1970).

Em 1952, em Alberta, um programa de controle populacional de raposas e lobos treinou fazendeiros para distribuírem cápsulas de cianeto de potássio ou sódio (75 mil) e cubos de estricnina (429 mil). Após 18 meses, a estimativa era de que o programa tenha causado a morte de 50 mil raposas, 35 mil coiotes, 7.500 linces, 4.200 lobos, 1.850 ursos e 500 cangambás. Com esse programa, associado às medidas de controle da raiva canina, acreditava-se ter erradicado a raiva do sudoeste de Alberta em uma área de mais de 400 milhas (Ballantyne; O'Donohue, 1954). Porém, Alberta permaneceu como área endêmica de raiva em animais silvestres, agora incluindo outras populações, como os morcegos, cujo primeiro diagnóstico positivo para raiva foi feito em 1971, coincidentemente ao primeiro diagnóstico positivo em cangambás listrados, sugerindo a adaptação do vírus a outros reservatórios. O primeiro diagnóstico de raiva em morcegos no Canadá foi feito em 1957, na Columbia Britânica, mas é provável que a doença já existisse entre os morcegos bem antes dessa data (Tabel et al., 1974).

De 1961 a 1970, as raposas-vermelhas (*V. vulpes*) e os cangambás (*M. mephitis*) representaram 43% e 16%, respectivamente, de todo o diagnóstico de raiva em Ontário (Black; Lawson, 1970). No Alasca, as enzootias de raiva eram causadas pela raposa-do-ártico (*A. lagopus*), espécie silvestre predominante nessa área geográfica (Kaplan, 1985).

Nos Estados Unidos, a raiva parece ter acompanhado os pioneiros em seu movimento em direção ao oeste do país. Durante a Guerra Civil (1861 a 1865), a doença foi generalizada. Uma explicação é que os soldados costumavam trazer seus animais de casa ou adotar mascotes. Na Primeira Guerra Mundial, cães e gatos eram animais de estimação comuns das tropas. Raiva canina foi reportada em áreas urbanas e rurais e raiva silvestre na parte oriental do país em raposas (Chevalier; Havas, 2012).

O primeiro caso de raiva reportado em guaxinins (*Procyon lotor*)[5] nos Estados Unidos é datado de 1936, na California. Entre 1945 e 1947, os estados da Flórida e da Geórgia registraram 757 e 747 casos de raiva nessa espécie, respectivamente, enquanto outros estados relatavam casos esporádicos (McLean, 1975). Em raposas, a raiva foi reportada pela primeira vez na Geórgia em 1940 e na Flórida em 1942. Entre 1953 e 1957, a doença em raposas ocorria de forma enzoótica nesses estados e na Carolina do Sul (Wood; Davis, 1959). Em 1953, o Departamento de Agricultura norte-americano (USDA) iniciou o registro de casos de raiva em espécies silvestres, e em 1960 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) iniciou o registro de casos de raiva (McLean, 1975). O estado da Virgínia, no final da década de 1950, vivia uma epidemia de raiva, sendo as raposas os principais reservatórios do vírus. Foi introduzido um programa de captura sistemática, iniciado em 1961, que se estendeu por 22 meses. Ao seu final, 12.256 animais haviam sido capturados, sendo que metade deles eram raposas. A incidência da raiva diminuiu drasticamente e o método foi considerado efetivo. Porém, em 1969, o programa foi reavaliado e considerado ineficaz, uma vez que a doença permaneceu endêmica e epidêmica em muitas áreas (Carey; Giles; McLean, 1978; Marx; Swink, 1963). Entre 1964 e 1965, ocorreu uma epizootia de raiva no estado do Tennessee, associada às raposas. Um programa de redução da população de animais silvestres foi iniciado, através do uso de iscas de carne com estricnina. Neste programa, 60.593 iscas foram distribuídas por 4.111 milhas quadradas, resultando na morte de 2.141 raposas, mas um grande número de cães, gatos e pássaros foram atingidos. Iscas foram removidas por pessoas que queriam proteger seus animais domésticos e de criação ou que eram contrárias ao envenenamento dos animais (Lewis, 1968).

Nos Estados Unidos, nas décadas de 1950 e 1960, através do programa de imunização massiva da população canina e do controle de cães errantes, a raiva canina diminuiu de 8.384 casos em 1946, e 4.979 casos em 1950, para

---

5 Os guaxinins são carnívoros da família Procyonidae, constituída de treze espécies que habitam as Américas. São chamados em inglês de *raccoons* (*Procyon lotor*). O cão-guaxinim ou cão-mapache é chamado de *raccoon dog* (*Nyctereutes procyonoides*). No Brasil, ocorrem quatro espécies, o mão-pelada (*P. cancrivorus*), também chamado de guaxinim, apresenta bastante semelhança com o *P. lotor*.

menos de 300 em 1968, e 160 em 1989. Com a diminuição da raiva canina, os casos de raiva humana diminuíram de 33, apenas no ano de 1946, para 99 em toda a década de 1950, 15 na década de 1960, 23 na década de 1970 e 10 na década de 1980 (CDC, 1991; Noah et al., 1998). Segundo Hanlon et al. (2006), enquanto a raiva permanece enzoootica entre animais silvestres, a raiva humana é raramente diagnosticada. Revisando os casos de raiva humana ocorridos entre 1980 e 2006, o autor relatou que mais da metade foram diagnosticados *post mortem*, sugerindo que a suspeita clínica é baixa mesmo na presença de sinais clínicos compatíveis. O estudo dos casos revelou padrões consistentes com contatos não percebidos ou não reconhecidos com morcegos ou com a avaliação subdimensionada do risco do contato com o morcego. Nos casos humanos ocorridos entre 1980 e 1997, 58% (21/36) foram causados por variantes do vírus da raiva associada a morcegos. Em 15 dos 21 casos, a variante foi associada aos morcegos insetívoros *Lasionycteris noctivagans* e *Pipistrellus subflavus*. A pequena lesão infligida por uma mordida de morcego em comparação com as lesões causadas por carnívoros e as situações em que a história da exposição não está disponível podem limitar a capacidade dos profissionais de saúde de determinar o risco de raiva resultante do contato com um morcego (CDC, 1998).

Em 1988, no Texas, na região de fronteira com o México, uma variante do vírus da raiva de cão foi responsável por uma epidemia em coiotes (*Canis latrans*) (Morato; Ikuta; Ito, 2011).

Ásia

Na China, a raiva teria sido introduzida pelos europeus, uma vez que o primeiro relato a seu respeito é de 1857, quando um cão de caça inglês raivoso mordeu várias pessoas e uma delas morreu. O segundo registro ocorreu no Cantão em 1860 quando alguns nativos chineses e dois europeus que moravam próximos à cidade de Beijing morreram em decorrência da hidrofobia causada por cães pertencentes aos europeus. Em 1867, a doença foi relatada em cães ingleses de Xangai. Dois ingleses mordidos por seus próprios cães morreram e muitas pessoas foram mordidas. Em 1861, George Fleming relatou mortes humanas em Tientsin (Tianjin, norte da China) causadas por mordidas de cães (Morato; Ikuta; Ito, 2011; Nadin-Davis; Bingham, 2004; Steele, 1975;). Tradicionalmente, os médicos chineses tratavam a raiva com

almíscar e cinábrio.[6] Os dois ingredientes eram combinados e suspensos em aguardente de arroz. Após um sono calmo e transpiração copiosa, uma segunda dose era aplicada e a cura era dada como certa (Steele, 1975).

Na China, a raiva passou a ser uma doença de notificação obrigatória em 1949. A raiva humana sempre esteve presente no país no século XX, ocasionando três ondas epidêmicas. A primeira delas ocorreu na década de 1950, com pico em 1957 (1.933 casos). Após um período de declínio, iniciou-se a segunda onda, que se estendeu da década de 1960 até meados da década de 1990 e foi a epidemia mais séria, atingindo um pico de 7.037 casos em 1981; os números permaneceram entre 5 mil e 6 mil por ano até o final da década. Após um novo período de declínio, com incidência menor em 1996 (159 casos), o número de casos voltou a subir em 1997, atingindo 3.300 (Si et al., 2008; Zhou et al, 2016b; Tao et al., 2021) A terceira onda de casos de raiva foi registrada nas primeiras décadas do século XXI e é descrita no tópico 1.5.2.

No Japão, em 1893, na cidade de Nagasaki, ocorreu uma epidemia de raiva em um bairro habitado por estrangeiros, com 76 pessoas agredidas por cães e dez óbitos humanos. Na província de Aomori, norte do Japão, um cão infectado procedente da Rússia agrediu 47 pessoas e 11 delas foram a óbito. O Japão registrou muitos casos de raiva a cada ano até 1906, e em 1923 ocorreu uma epidemia com 235 mortes humanas. No início da década de 1930, a incidência da doença foi muita reduzida por causa das medidas de controle, mas novos surtos ocorreram em 1943 e 1948 após o fim da Segunda Guerra Mundial. Desde 1956, quando seis casos foram registrados, o Japão foi considerado livre da raiva (Nadin-Davis; Bingham, 2004).

Índia e Filipinas registraram o maior número de casos de raiva na região sudeste da Ásia, onde o principal reservatório é o cão. Na Índia, 15 milhões de pessoas são mordidas anualmente. Desde 1985, ocorrem 25 mil a 30 mil mortes anualmente, em sua maioria transmitidas por cães. A raiva nas Filipinas foi altamente endêmica nesse período. O hospital de referência da doença no país, San Lazaro, relatou, de janeiro de 1987 a junho de 2006, 1.839 casos de raiva humana, 97,05% relacionados a cães domésticos ou errantes, 2,9% por gatos e 0,05% por animais não identificados. Somente 136 (7,4%) deles receberam atenção médica antes dos sintomas da doença, a

---

6 Almíscar, substância de odor forte, secretada por uma glândula do cervo-almiscarado e de outros animais; cinábrio, mineral de fórmula HgS, sulfeto de mercúrio.

maioria deles (96%) eram indigentes e 51% eram desempregados (Dimaano; Schotland; Alera, 2006; Morato; Ikuta; Ito, 2011).

Na Malásia, a raiva era enzoótica desde pelo menos 1924 (registros anteriores foram perdidos), com um grande surto em 1952 em Kuala Lumpur. Medidas de controle eliminaram a doença, e o país foi considerado livre da raiva, exceto pela ocorrência de casos ocasionais na fronteira com a Tailândia, país com significativo número de casos da doença (Nadin-Davis; Bingham, 2004).

Na Ásia, alguns países ou províncias foram considerados livres da raiva como Hong Kong (último caso em 1955), Taiwan (desde 1959), Japão (1956), Malásia e Cingapura (último caso em 1953). O status de área livre da raiva foi interrompido, por breve período, em Hong Kong, entre 1981 e 1982, quando a raiva canina se espalhou pela fronteira do sul da China (ibidem).

No continente asiático, em 1992 e 1993, ocorreram 31.880 e 30.500 casos de raiva humana, respectivamente, e apenas 28 e 1.597 deles foram confirmados por técnicas laboratoriais; a maioria teve diagnóstico clínico, revelando uma das dificuldades que o continente enfrentava naquele momento. Nos mesmos anos, ocorreram 10.149 e 11.818 casos de raiva animal, respectivamente, a maioria em cães, sendo 5.653 em 1992 e 7.029 em 1993 (WHO 1994, 1996).

África

A raiva foi endêmica e representou um sério problema de Saúde Pública nos séculos XIX e XX no continente africano. A doença estava disseminada na maioria dos países africanos, em particular no oeste da África, onde era alta a incidência de raiva humana. O animal mais mencionado como transmissor da doença no continente era o cão, mas uma variedade de carnívoros e felinos silvestres, roedores, entre outros animais, eram frequentemente citados como reservatórios da raiva (Matter et al., 2004). A maioria dos relatos de raiva humana foram atribuídos aos cães, considerados responsáveis pela persistência e disseminação da raiva no norte, leste, oeste e na África Central. Em muitos países do continente a doença era subnotificada, a comunicação dos casos era feita de forma esporádica e com períodos sem notificação (Bögel, 1987).

Na sociedade africana, os cães eram usados como cães de guarda, cães de caça e cães pastores. Em alguns locais a carne dos cães era usada como alimento para consumo humano. Cães também eram ofertados como presente,

pagamento ou em sacrifício em cerimônias de iniciação. Além disso, crenças tradicionais atribuem à saliva dos cães propriedades antissépticas ou curativas. Quando os cães se tornavam improdutivos, eram abandonados. Esse comportamento resultava em grande número de cães errantes e favorecia a circulação do vírus da raiva (Akakpo, 1985).

Os reservatórios silvestres do continente pertencem à família Viverridae, o mangusto-amarelo (*Cynictis penicillata*) e duas espécies associadas a ele, o suricato (*Suricata suricatta*) e o esquilo (*Xerus inauris*), entre outros. Estes animais estão distribuídos por toda a África e são os principais reservatórios na África do Sul. O gato-bravo-de-patas-negras (*Felis nigripis*), um felino silvestre comum no continente, também é citado como reservatório da doença na África do Sul. Os genetas (*Genetta felina* e *G. rubiginosa*), silvestres carnívoros da família Viverridae, representam um importante vetor na parte norte e oeste da África. (Acha; Arambulo, 1985; Beran, 1981; Kaplan, 1985; Opas, 1994).

Em, 1992, 1993 e 1994, o continente africano notificou 494, 507 e 141 casos de raiva humana, respectivamente, a maioria causados por cães. Também foram notificados 4.743, 4.733 e 4.139 casos de raiva animal, respectivamente, a maioria dos casos em cães (WHO, 1994; 1996). O reservatório silvestre da doença era constituído pelo chacal (*Canis* sp) no Norte da África e pelo chacal e mangusto no Sul da África. Os chacais são altamente suscetíveis à raiva e podem excretar um alto nível de vírus na saliva. Casos de raiva em chacais ocorriam em epizootias com ciclos de 4 a 8 anos, usualmente, coincidentes com a raiva canina. Os chacais são reservatórios do vírus nos países: Tunísia, Líbia, Zâmbia, Moçambique, Mali, Angola, Zimbábue, Botswana e Malawi. Raposas eram relatadas no Egito (Acha; Arambulo, 1985; Beran, 1981).

Na África do Sul, os primeiros registros da ocorrência de raiva são conflitantes, uma vez que os primeiros exploradores apontaram a ausência da doença em suas viagens pela África Austral. Por outro lado, outros exploradores que estiveram na África do Sul entre as décadas de 1770 e 1880 registraram casos, que eles consideraram como raiva, em cães e pessoas (Nadin-Davis; Binghan, 2004). A raiva permaneceu endêmica por muitos anos. A cada ano ocorriam casos de raiva humana, normalmente menos que cinco, casos em cães e em animais de produção. De tempos em tempos, a raiva se tornava epizoótica. Em 1975, ocorreu uma nova epidemia na fronteira com

Moçambique com 10 mortes humanas, todas adquiridas por mordidas de cães (Kaplan, 1985).

Na Namíbia, relatou-se raiva em 1887 em cães e no gado (Nadin-Davis; Bingham, 2004). Nos anos de 1977 e 1979, a Namíbia e a África do Sul registraram 2.299 casos de raiva, a maioria em animais silvestres (1.234). Entre os animais silvestres, chamou atenção a ocorrência de muitos casos em antílopes (*Tragelaphus strepsiceros*), chamados popularmente de *kudu* ou *cudo* (Bögel, 1987).

Muitos países do continente africano relataram casos de raiva ocorridos no século XX, porém de forma esporádica e com períodos sem comunicação de casos. Isso ocorreu nos países: Marrocos, Egito, Gana, Tunísia, Sudão e Quênia. No Marrocos, os casos relatados para o ano de 1958 e do período de 1965 a 1967 totalizaram 1.223, sendo 856 em cães e 132 em humanos. No Egito, os dados do ano de 1958 e do período de 1964 a 1966 totalizaram 294 casos, sendo 188 em cães e 64 em humanos. Na República do Gana, os dados dos anos de 1970, 1977 e 1979 totalizaram 562 casos, sendo 446 em cães e 113 em humanos. Na Tunísia, foram relatados para os anos de 1964, 1965, 1977 e 1979 um total de 547 casos, sendo 430 em cães e 38 em humanos. No Sudão, os relatos do período de 1935 a 1943 totalizaram 941 casos, sendo 638 em cães e 155 em humanos. No Quênia, a soma dos casos para os períodos de 1958 a 1965, 1968 a 1975, 1977 e 1979, foi de 314, 198 deles em cães e 13 humanos (ibidem).

Um surto de raiva que começou perto de Bulawayo (Zimbábue), em 1902, espalhou-se rapidamente pela maioria das áreas do país, e foram adotadas medidas drásticas de controle que incluíram a eliminação de cães, a obrigatoriedade do uso de focinheiras, coleiras e impostos sobre a propriedade de cães. A partir da fronteira, a raiva entrou em Moçambique, com o primeiro registro em 1908, e durou até 1913, quando o último caso foi relatado. O país permaneceu livre de raiva canina até a década de 1940. Em 1928, a doença voltou a ser confirmada na África do Sul quando dois meninos morreram da doença após terem sido mordidos por um mangusto (*C. penicillata*). No entanto, vários relatos de raiva, que não foram confirmados, haviam ocorrido nos doze anos anteriores, a maioria deles envolvendo pessoas que morreram com sintomas semelhantes aos da raiva após mordeduras de mangustos, genetas (*G. genetta*) ou cães domésticos (Nadin-Davis; Bingham, 2004).

Na Etiópia, em 1830, Antoine d'Abbadie fez o relato de ataques de cães a pessoas e afirmava que "a hidrofobia não era rara". A primeira epidemia de que se tem registro ocorreu em 1903, em Adis Abeba. A raiva era tão popular que existiam praticantes especializados em curar pessoas mordidas por cães loucos. O conhecimento popular distinguia uma mordida de um cão louco, de uma mordida de outro animal. Segundo relatado por Antoine d'Abbadie e Antonio Cecchi, os etíopes: "estavam conscientes que a mordida de um cão raivoso era perigosa e exigia tratamento rápido". O médico Lincoln de Castro afirmava: "os nativos dizem que a saliva [de um cão raivoso], mesmo sem morder, é fatal". Ao mesmo tempo, circulavam ideias fantasiosas sobre a doença:

> [...] quando um infeliz era mordido por um cão raivoso, isso produzia em sua barriga filhotes que cresciam dia a dia e acabavam sufocando o paciente e pequenos vermes brancos, descendentes do cachorro que mordeu, eram expulsos na urina da vítima quando o tratamento com o medicamento era bem-sucedido.

Na década de 1920, alguns relatos em Adis Abeba falavam de mortes humanas após mordeduras de animais, e que a raiva era mais frequente após as chuvas: "os cães bebiam das poças da estrada e caminhos e um germe que havia na água era aspirado pelo cão enquanto ele bebia". Em 1947, Arn Barkhuus, membro da missão pós-guerra dos Estados Unidos, declarou que "o número de cães raivosos na Etiópia era muito grande e pouco era conhecido quanto ao número de pessoas realmente mordidas" (Pankhurst, 1970).

Na Argélia, mortes humanas e de animais foram relatadas entre 1844 e 1855, e novamente de 1857 a 1862. Em 1863, na cidade de Argel, foram registradas 24 mortes, sendo 5 pessoas, 17 cães e 2 gatos (Matter et al., 2004). Em 1858, a raiva era tão extensiva na Argélia que havia uma circular que estipulava as medidas preventivas (Steele, 1975). Ao fim da guerra pela independência da Argélia (1954 a 1962), muitos casos de raiva foram registrados, relacionados ao movimento das tropas francesas. No período de 1964 a 1967, foram registrados 219 casos, sendo 70 em humanos e 130 em cães (Bögel, 1987). O número de casos em animais sofreu um significativo aumento no período de 1970 a 1975, com o registro de 16.389 casos, a maioria em cães, 13.723, e 81 casos em humanos. No período de 1976 a 1980 e de 1981 a 1984 foram relatadas 371 e 49 mortes humanas, respectivamente. Em 1996 e 2000 morreram de raiva 22 e 16 pessoas, respectivamente (Aubert et al., 2004).

1.5 Século XXI

1.5.1 O conhecimento da doença

No século vigente, a raiva se tornou uma doença negligenciada, em razão do sucesso do tratamento pós e pré-exposição e da vacinação das populações-reservatório. Globalmente, houve uma significativa redução no número de casos sem, contudo, ter sido eliminada a doença. A despeito do conhecimento acumulado, a raiva ainda é considerada um problema de Saúde Pública de grande impacto no mundo neste século.

A ocorrência de casos é influenciada por condições sociais, atividades culturais, realidades políticas e econômicas locais. Esses fatores influenciam também os resultados das ações de controle da doença. O sucesso das medidas de controle só pode ser obtido com o desenvolvimento de ações integradas de diversos setores da sociedade: saúde, agricultura, meio ambiente e entidades relacionadas a ações comunitárias para a transmissão de informações e capacitação da população, sem a qual é impossível obter bons resultados, especialmente nas áreas de maior risco (Opas, 2005; Singh et al., 2017).

Em 2004, foi realizado, nos Estados Unidos, o primeiro tratamento bem-sucedido de paciente com a doença, o qual foi denominado Protocolo de Milwaukee. O protocolo à base de antivirais e indução ao coma, sem uso de vacina e soro antirrábico, tem sido aplicado em outros países, com alguns casos de sucesso e diferentes graus de sequelas. Anteriormente, entre 1970 e 2003, dos cinco casos de sobrevivência à doença descritos, todos apresentavam sequelas graves (Brasil-MS, 2011a; Willoughby et al., 2005).

Em 2006, foi instituído o Dia Mundial da Raiva, comemorado a cada ano em 28 de setembro (data do aniversário de morte de Louis Pasteur). Este movimento mundial, iniciado em 2005, tem o objetivo de chamar a atenção da mídia e das autoridades para a raiva. Nesse dia, como um lembrete oportuno, em todo o mundo, as instituições envolvidas na prevenção da doença nas esferas nacional, estadual e municipal são convidadas a realizar atividades científicas ou culturais que chamem a atenção para o fato de que o controle e a eliminação dessa doença dependem de ações continuadas e da conscientização do público (GARC; World Rabies Day).

Na Europa, o esforço para controlar a raiva em animais silvestres fez com que, no final do século XX e no início do século XXI, muitos países

atingissem o status de países livres de raiva canina, como Holanda (1991), Suíça (1999), França (2000), Bélgica e Luxemburgo (2001) e República Tcheca (2004), entre outros (Nadin-Davis; Bingham, 2004).

Ocorreram também situações de reintrodução da doença em países considerados livres como nos Estados Unidos, que tinha sido declarado país livre da raiva por variante canina em 2007 e, entretanto, em 2008, cães importados reintroduziram a doença no país. A raiva canina só tem ocorrido na fronteira com o México e em áreas com raiva enzoótica em animais silvestres. Em 2006, 79 casos de raiva foram relatados em cães domésticos, porém a nenhum deles foi atribuída a transmissão de cão para cão. As fontes de infecção dos cães foram reservatórios silvestres ou cães importados de localidades onde ainda circulavam variantes caninas do vírus da raiva. Da mesma forma, nenhum dos três casos de raiva humana notificados em 2006 foi adquirido de animais domésticos (CDC, 2020). Na Alemanha, que tinha registrado o último caso de raiva humana em 1996, ocorreu um caso de raiva importada em 2004, em uma pessoa que voltou de viagem à Índia. Fato semelhante foi registrado na Áustria no mesmo ano, quando uma pessoa morreu de raiva após viagem ao Marrocos, onde foi mordida por um cão (Summer; Ross; Kiehl, 2004).

Ao contrário da Europa, na qual a história natural da doença sempre esteve associada a reservatórios silvestres terrestres, em especial as raposas, nas Américas a atenção das autoridades de saúde para esses reservatórios se torna maior após a redução da raiva canina. Nos Estados Unidos, cada vez mais os morcegos não hematófagos são considerados importantes reservatórios de variantes do vírus da raiva transmitida para humanos. A característica da transmissão do vírus por morcegos não hematófagos através de pequenas mordidas, às vezes subestimadas ou não reconhecidas, produzindo contatos superficiais que podem ser fatores de falha no reconhecimento do risco da exposição, passaram a ser consideradas para o tratamento pós-exposição. Estudos levantaram a hipótese de que variantes do vírus da raiva associadas aos morcegos insetívoros *L. noctivagans* e *P. subflavus* têm características biológicas que podem permitir uma maior probabilidade de infecção após inoculação superficial, como em células de origem epidérmica, onde se replicaram mais eficientemente do que as variantes do vírus da raiva associadas a coiotes (Morimoto et al., 1996).

Nesse período, em alguns países das Américas Central e do Sul, os morcegos hematófagos passaram a ser o principal reservatório e os principais

transmissores da raiva para humanos. A ocorrência de casos humanos por esses morcegos é associada às precárias condições de moradia, a características culturais e a alterações repentinas e significativas no meio ambiente através das quais ocorre a retirada da fonte de alimentação do morcego ou a eliminação do processo produtivo vigente (Schneider et al., 2009).

Os avanços da Biologia Molecular e das técnicas de caracterização antigênica e genética, por meio de anticorpos monoclonais e sequenciamento genético das variantes do vírus da raiva, possibilitou compreender como o vírus se mantém em reservatórios naturais em regiões geográficas específicas, e a datação filogenética tem permitido estudar o padrão evolutivo do vírus e as mudanças associadas aos hospedeiros (Troupin et al., 2016; Velasco-Villa et al., 2017).

Em muitos países, com a eliminação ou a diminuição da raiva canina, a incidência da raiva em humanos chegou a um nível muito baixo, que não pode mais ser reduzido sem ações que envolvam os animais silvestres, reservatórios da doença. Novos reservatórios silvestres continuam sendo identificados como, por exemplo, o primeiro relato no México em *Conepatus mesoleucus,* o cangambá de nariz de porco, e em *Mephitis macroura*, o cangambá encapuzado (Jaramillo-Reyna et al., 2017); e o macaco-da-meia-noite *Potos flavus* no Peru (Chavez et al., 2021). Entretanto, o maior desafio atualmente é desenvolver estratégias de controle da raiva para a população de morcegos, que possui características únicas, distribuição cosmopolita, numerosa e diversa, com aproximadamente 1.300 espécies conhecidas (Fenton; Simmons, 2014).

1.5.2 Raiva humana transmitida por cães

Um país é definido como livre de raiva canina se nenhum caso mediado por cão, adquirido de forma autóctone, for confirmado em humanos, cães ou qualquer outra espécie animal por pelo menos dois anos. A partir desta definição, a raiva transmitida por cães foi considerada eliminada da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos, Japão e alguns países da América Latina. A Austrália, a Nova Zelândia e muitas nações insulares do Pacífico sempre estiveram livres da raiva mediada por cães. Esses países ainda relatam casos importados e têm custos com a vigilância para manter-se livre da doença em

animais silvestres terrestres e/ou morcegos e com a aplicação das profilaxias pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) em pessoas que vivem ou viajam para áreas endêmicas de raiva mediada por cães (WHO, 2018).

Na maioria dos países onde casos de raiva humana são relatados, os cães permanecem como o principal reservatório. O número de mortes humanas em todo o mundo ocasionadas pela raiva mediada por cães é estimado em 59 mil por ano. Os custos associados a esses casos variam de acordo com a região e são estimados em US$ 8,6 bilhões. Nesse valor estão incluídas as perdas de produtividade causada por morte prematura (55% do custo total), custo da profilaxia PEP (20%) e custos diretos do setor médico e para vítimas de mordidas (20%) (ibidem).

Os gastos com vacinação canina representam menos que 1,5% na maioria das áreas endêmicas da raiva mediada por cães, exceto na América Latina, onde 17% dos custos são alocados para esta medida de controle (ibidem). A vacinação em massa de cães é a forma mais econômica de proteger os humanos contra a doença. A cada ano, de 9 a 12 milhões de pessoas em todo mundo recebem tratamento profilático após serem mordidas por um animal potencialmente infectado pela raiva a um custo total de US$ 2,1 bilhões. Existem excelentes vacinas caninas a um décimo do custo do tratamento profilático PEP (Shwiff; Hampson; Anderson, 2013; OIE, 2014).

A maioria das mortes humanas no mundo, no século vigente, ocorreram na Ásia e na África. O custo econômico está relacionado à morte prematura das vítimas (> 99%) e ao custo associado a alguns eventos adversos (0,8%) após a administração da vacina de tecido nervoso (WHO, 2018).

Muitos autores afirmam que a eliminação de cães influenciou na redução da raiva humana; entretanto, a persistência da raiva nesses locais faz com que a relação causal entre a doença e a eliminação de cães seja questionada. A vacinação ainda é recomendada como procedimento mais eficaz para o controle da raiva, e o mais importante é desenvolver estratégias que garantam a aplicação desta medida, associada à melhoria na vigilância, ao tratamento PEP e a mudanças socioeconômicas (Cediel et al., 2010; Morters et al., 2012; Castillo-Neyra; Levy; Náquira, 2016).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS); a Organização Internacional de Epizootias (OIE), denominada a partir de 2022 Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA); a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e a Aliança Global para o Controle

da Raiva (GARC), estabeleceram com todos os estados-membros participantes uma meta global de zero mortes humanas mediada por cães até 2030 (Fiocruz, 2017; Taylor et al., 2021).

Ásia e África

As mortes humanas transmitidas por cães na Ásia são estimadas em 35 mil e representam 59,6% das mortes globais. Na Índia, ocorrem a maioria (59,9%) das mortes registradas na Ásia e 35% das mortes registradas globalmente (WHO, 2013, 2018; OIE, 2014).

Na África, estima-se que 21 mil mortes humanas ocorram todos os anos ocasionadas pela raiva mediada por cães, o que representa 36,4% das mortes humanas globais. A melhoria no acesso da população à profilaxia PEP e à redução da raiva canina poderiam levar à redução da raiva humana (WHO, 2018).

Nesses continentes, a raiva humana transmitida por cães atinge principalmente populações rurais e mais pobres e a maioria das vítimas são crianças (ibidem). Segundo dados da OIE (2014), o custo econômico da vacinação canina é mínimo, quando comparado ao custo do tratamento pós-exposição de emergência de pessoas vítimas de cães suspeitos. Apenas 10% dos custos do tratamento PEP seriam suficientes para reduzir consideravelmente e até eliminar a raiva canina.

Para os cidadãos desses continentes, a PEP pode ser extremamente cara, equivalente a 3,87% da renda nacional bruta para uma pessoa na Ásia (31 dias de salário para a média asiática) e a 5,80% para uma pessoa na África (51 dias de salário para um africano médio). Esses números podem subestimar consideravelmente o custo real para as populações de alto risco, ou seja, os pobres das áreas rurais (WHO, 2018).

De todos os países asiáticos, a Tailândia sofreu o declínio mais constante, de quase dez vezes, nos casos de raiva humana relatados nos últimos vinte anos. Grande parte desse declínio é atribuível ao uso intensivo da vacina contra a raiva no tratamento de pessoas mordidas por cães. Em 2003, mais de 400 mil pessoas na Tailândia foram vacinadas contra a raiva após possíveis exposições ao vírus (Robertson et al., 2011). Entre 2010 e 2015, foram registradas 46 mortes humanas por raiva no país e 600 mil tratamentos PEP foram oferecidos anualmente (Yurachai; Hinjoy; Wallace, 2020).

O número alto de mortes humanas por raiva na China aponta para falhas na aplicação do tratamento pós-exposição. A análise de 885 dos 2.548 casos de raiva humana ocorridos no país em 2005 mostram que 60,6% dos pacientes não receberam tratamento na ferida, 49% não receberam vacinação e 96,2% não receberam imunoglobulina. Entre os 278 casos que receberam tratamento PEP, 86% e 45% deles deveriam receber vacina e imunoglobulina, respectivamente, mas somente 16,9% e 10,7% deles receberam (Qing et al., 2006). Em 2007, a China registrou um pico de 3.300 casos. Desde então, os números diminuíram gradualmente com menos de 2 mil casos notificados em 2011, 924 casos em 2014, e 290 casos em 2019 (Si et al., 2008; Zhou et al., 2016b; Tao et al., 2021).

Ásia Central e Oriente Médio

Na Ásia Central, a estimativa de mortes humanas por raiva transmitida por cães é de 1.875 por ano. O DALY (anos de vida perdidos ajustado por incapacidade) associado a essas mortes foi de 14.310. No Oriente Médio, as mortes humanas somaram 229 por ano e o DALY associado a essas mortes foi de 1.975 (WHO, 2018).

Baghi et al. (2018) categorizaram os países do Oriente Médio de acordo com a situação de ocorrência de raiva humana (livre, endêmica e baixa incidência), da vacinação de cães e animais domésticos, da vacinação de cães comunitários e da vacinação de animais silvestres. Cinco países não apresentaram casos de raiva nos últimos anos; em seis deles a raiva é endêmica e em outros seis é considerada de baixa incidência. No ano de 2017, foram registrados 74 casos de raiva humana em 10 países do Oriente Médio. Ucrânia, Marrocos, Tunísia, Geórgia e Iraque apresentaram redução em relação a 2014. A Croácia e a Sérvia não registraram casos, e na Argélia, no Tajiquistão e no Irã houve aumento de casos (Taylor et al., 2021).

América Latina e Caribe

Houve considerável redução no número de casos de raiva humana transmitida por cães na América Latina e no Caribe, no período entre 1982 e 2018. O número de casos diminuiu de 332 em 1982, para 26 em 2003 e 7 em 2018. No mesmo período houve um discreto aumento do número de casos de raiva

humana transmitida por outras espécies. Nenhum caso foi registrado em 1982, 11 em 2003 e 24 em 2018. Também foi registrada significativa redução dos casos de raiva canina, no mesmo período, de 12.408 casos em 2003, para 1.291 em 2003 e 139 em 2018 (Opas-Sirvera, 2021).

Os casos de raiva humana transmitidos por cães e os casos de raiva canina na região foram apresentados anteriormente para o ano de 1982, para análise do comportamento da doença nos anos posteriores, considerando que, em 1983, a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por meio do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa e Saúde Pública Veterinária (Panaftosa), passou a oferecer cooperação técnica a todos os países da região com a coordenação das ações de controle da raiva, em especial as campanhas de vacinação canina, as campanhas educativas de conscientização da população e a disponibilidade do tratamento PEP às vítimas de agressões por animais. Para as ações do Programa Regional de Eliminação da Raiva Humana Transmitida por Cães, desenvolvido pelos governos de países da América Latina, foram alocados US$ 40 milhões, incluindo a capacitação humana e políticas de Saúde Pública Veterinária, especialmente nos programas nacionais de controle (Opas, 2005, 2013).

Entre 2013 e 2016, a raiva humana transmitida por cães foi relatada apenas nos seguintes países: Bolívia, Brasil, República Dominicana, Guatemala, Haiti, Honduras, Peru e Venezuela. Em 2016, foram relatadas 10 mortes humanas por raiva transmitida por cães, 8 no Haiti e 2 na Guatemala, e 23 mortes por raiva transmitidas por outras espécies, sendo 3 no Brasil e 2 na Colômbia, 1 na Guatemala, 2 no México e 15 no Peru (WHO, 2018). Em 2019, o Haiti e a República Dominicana foram os únicos países do continente onde a raiva canina provocou a morte de pessoas (Opas-Sirvera, 2021). Bolívia e Haiti têm as maiores incidências de raiva humana transmitida por cães em razão de fatores sociais, culturais e econômicos que interferem nos programas de controle; além desses fatores, houve o caso particular do Haiti que foi devastado por um terremoto em 2010 (Opas, 2013; Vigilato et al., 2013). Em 2019, o México se tornou o primeiro país do mundo a receber a validação oficial da OMS como país livre da raiva humana transmitida por cães (Opas, 2020).

Apesar dos grandes avanços obtidos, manter e ampliar o controle da doença continua sendo um desafio que exige continuidade dos esforços de governos, das entidades envolvidas e das agências que executam

e coordenam as estratégias. Segundo o Panaftosa, a eliminação da raiva humana de origem canina, planejada para ocorrer nas Américas até 2022, estaria muito próxima (Opas, 2020).

1.5.3 Raiva humana transmitida por morcegos

Embora a raiva em morcegos seja responsável por uma proporção relativamente pequena de casos humanos em todo o mundo, os morcegos se tornaram responsáveis pela maioria dos casos de raiva nas Américas nas últimas décadas (WHO, 2018). Nos Estados Unidos, de 1951, ano do primeiro registro de raiva humana por morcego, a 2018, 46 casos foram notificados, a maioria associados a variantes específicas de morcegos insetívoros (Noah et al., 1998; Messenger; Rupprecht; Smith, 2003; CDC, 2000, 2020). Na América Latina e no Caribe, 205 das 374 mortes de raiva humana entre 2004 e 2012 foram causadas pelo contato com morcegos, porém, nesses países, o principal transmissor é o morcego hematófago *D. rotundus* (Opas, 2008; Opas-Sirvera, 2021; Vigilato et al., 2013).

Uma característica dos casos de raiva humana transmitida por morcegos insetívoros nos Estados Unidos é a ausência de mordida documentada. No período de 1980 a 1996, ocorreram dezessete mortes humanas por raiva associadas a variantes do vírus da raiva de morcegos insetívoros e somente em uma delas havia relato de mordida. A pequena injúria causada pela mordida de um morcego insetívoro, em razão dos dentes pequenos, pode passar despercebida em um paciente pediátrico ou com necessidades especiais ou se ocorrer durante o sono (Noah et al., 1998).

O risco de transmissão do vírus da raiva pelo morcego é sempre elevado, independentemente da espécie e da gravidade do ferimento, logo, todo contato com morcego (mordedura, lambedura ou arranhadura) é considerado grave (Brasil-MS, 2009). Porém, o contato humano com morcegos não hematófagos acontece quase sempre de forma acidental e pode passar despercebido, enquanto o contato com o morcego hematófago *D. rotundus* ocorre em função do seu hábito alimentar, com preferência por sangue de mamíferos, e não passa despercebido.

1.5.4 Raiva em morcegos

Atualmente, os morcegos constituem um dos mais importantes vetores e reservatórios do vírus da raiva em muitos países. Segundo dados do Sistema de Informação Regional de Vigilância Epidemiológica da Raiva (Sirvera, 2021) da Opas, dos 1.023 casos de raiva notificados em morcegos na América Latina e no Caribe entre 2000 e 2008, 550 (53,8%) envolviam morcegos não hematófagos, enquanto 280 (27,4%) foram registrados em morcegos hematófagos. Nos 193 casos restantes (18,8%), o hábito alimentar do morcego não foi registrado. No período entre 2009 e 2020, foram registrados 2.810 casos de raiva em morcegos, 2.422 (86,2%) em espécies não hematófagas, 119 (4,2%) em hematófagas e, em 270 casos (9,6%), o hábito alimentar do morcego não foi registrado. Entretanto, o número de casos de raiva em morcegos deve estar subestimado, uma vez que nem todos os países da região fazem registro dos casos no Sirvera. Também se observa, no segundo período citado, uma porcentagem menor de morcegos não identificados quanto ao hábito alimentar, o que se deve à capacitação das equipes na identificação dos morcegos. A porcentagem de morcegos hematófagos também sofreu redução no segundo período, o que pode ser explicado, no caso do Brasil, por dois fatores: o primeiro pelo fato da vigilância do morcego *D. rotundus* ser de responsabilidade dos serviços da agricultura, enquanto os não hematófagos são encaminhados, na maioria dos casos, para os serviços de saúde. O segundo fator é que o encaminhamento desses morcegos para diagnóstico é feito por amostragem da colônia; isto significa que apenas uma parcela dos animais é encaminhada para diagnóstico, dando-se preferência para a estratégia de controle de população pela aplicação de anticoagulante em campo.

Especificamente quanto ao morcego hematófago *D. rotundus*, a introdução dos animais de produção durante o período pós-colombiano na América Latina forneceu para esta espécie uma fonte de alimento abundante e de fácil acesso. A associação desse fator ao desmatamento de áreas visando à formação de pastos para animais de produção e agricultura, com a consequente diminuição das espécies predadoras naturais do morcego, e a oferta, também abundante, de abrigos artificiais e naturais, são fatores que contribuíram para o crescimento da população de morcegos *D. rotundus*, em número de colônias e de indivíduos nas colônias, em área rural. Esse panorama é apresentado no Capítulo 3, "História da raiva em morcegos".

A raiva transmitida pelo morcego hematófago *D. rotundus* aos animais de produção (bovinos, equinos, caprinos, porcinos etc.) pode ser controlada pela vacinação antirrábica desses animais. Pouco ou nenhum progresso foi observado neste século quanto à abordagem para controlar a população da espécie-reservatório e vetor, que continua sendo a administração de anticoagulante em morcegos hematófagos *D. rotundus* ou, menos usada, a estratégia de aplicação tópica do anticoagulante nas espoliações causadas pelos morcegos aos animais de produção.

1.5.5 Raiva em animais silvestres terrestres

Os silvestres carnívoros são hospedeiros primários do vírus da raiva. Na África, o hospedeiro primário é o cão doméstico, e episódios de transbordamento (*spillover*) são frequentes e atingem canídeos silvestres como o lobo-etíope (*C. simensis*) e o cão-selvagem-africano (*Lycaon pictus*) (WHO, 2018). Na África do Sul, casos são detectados nos chacais (*Canis adustus* e *C. mesomelas*) e nos mangustos. Na Namíbia, casos foram detectados em antílopes (*Tragelaphus strepsiceros*) (ibidem).

Na Ásia Continental, a raiva é documentada em raposas-vermelhas (*V. vulpes*), em Israel, na Cisjordânia, na Faixa de Gaza, na Turquia e em outros países. No Irã, Omã, Arábia Saudita e Iêmen, além da raposa-vermelha, casos são documentados no chacal-dourado (*C. aureus*). No sul da China, o furão (*Melogale moschata*) é considerado o hospedeiro primário para raiva humana e, em Taiwan, o furão pode ser o único reservatório do vírus (ibidem).

Na Europa, os casos de raiva têm sido documentados em raposas-vermelhas (*V. vulpes)* e cães-guaxinins (*N. procyonoides*) (ibidem).

Na América do Norte, muitas espécies são reservatórios primários com sobreposição geográfica de área de ocorrência. A raposa-vermelha e a raposa-cinzenta (*Urocyon cinereoargenteus)* e o coiote (*C. latrans*) são as espécies envolvidas. Na fronteira com o Canadá, o hospedeiro primário é o guaxinim (*P. lotor*), e na região da California, é o cangambá listrado (*M. mephitis*) (ibidem).

Nas regiões polares, a raposa-do-ártico é o reservatório primário (*V. lagopus*) (ibidem).

No México, várias espécies de cangambás malhados (*Spilogale* spp.) e o quati (*Nasua nasua*) são os reservatórios primários. No Caribe (Cuba, República Dominicana, Granada, Haiti e Porto Rico), o reservatório primário é o mangusto (*Herpestes auropunctatus*) (ibidem).

Na América do Sul, e em especial no Brasil, a raiva tem sido documentada em várias espécies, sendo as mais frequentes os saguis (*Callithrix jacchus*), o cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) e as raposas (*Lycalopex vetulus*). Registro esporádico tem sido feito em cutias (*Dasyprocta azarae*), em mãos-peladas (*Procyon cancrivorus*), além de juparás, também chamados de macacos-da-noite (*Potos flavus*) e em quatis (*Nasua nasua*) (ibidem). A raiva em animais silvestres no Brasil é apresentada no tópico 4.2.5.

A raiva em animais silvestres terrestres tem sido mantida sob controle em países da Europa, nos Estados Unidos e Canadá pelo uso de vacinas recombinantes (tópico 2.2.2). O desenvolvimento das vacinas antirrábicas recombinantes de uso oral surgiu da necessidade de se dispor de medidas de controle da raiva para esses animais, uma vez que as vacinas em uso não ofereciam uma resposta adequada e os métodos de controle utilizados para esses animais nos séculos XIX e XX também não se mostraram eficazes. A captura, com o objetivo de eliminar esses animais, se mostrou um método caro, calculado entre US$ 26 até US$ 200 por animal capturado (Lewis, 1968; Linhardt, 1960 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971), US$ 30 por animal envenenado, ou US$ 120 por milha quadrada coberta por equipe treinada (Lewis, 1968). Frequentemente a captura não cobria uma área suficientemente grande (Linhardt, 1960 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971) oferecendo apenas uma solução temporária, uma vez que mais animais jovens sobreviviam na área com poucos animais (Parker, 1958 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971) e outros migravam para o espaço vazio produzido pela captura (Davis, 1961 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971).

Segundo Carey, Giles e McLean (1978), a falta de conhecimento sobre a distribuição, a ocorrência e a ecologia do vírus da raiva e dos hospedeiros foram responsáveis pela ineficiência dos programas de controle da raiva silvestre. Um exemplo são as raposas, que têm grande capacidade reprodutiva anual, capazes de prover uma nova geração de indivíduos suscetíveis quantificada em aproximadamente 70% da população total.

Além disso, o uso inadequado de substâncias tóxicas tanto para os aplicadores quanto para o meio ambiente, podendo resultar na contaminação do

solo, água e de outras espécies silvestres não envolvidas no ciclo da raiva, que coabitam o mesmo nicho, e o risco de acidentes com animais domésticos e crianças acabaram tornando esse tipo de controle obsoleto.

Com o aumento do conhecimento científico relacionado às consequências do uso dessas substâncias para o meio ambiente, associado à maior conscientização da população para as questões ecológicas, seu uso se tornou impraticável. O desequilíbrio ecológico causado pela eliminação de predadores de topo da cadeia ecológica, representado pelos carnívoros, pode gerar uma superpopulação dos animais que ocupam os níveis inferiores da cadeia ecológica, com consequências em toda a cadeia.

2
As descobertas científicas

O século XIX foi um período que proporcionou grande aumento do entendimento da etiologia e da natureza das infecções. Um tempo especialmente produtivo em experimentos científicos. Isso foi possível devido ao desenvolvimento de técnicas e métodos com base científica; houve liberdade de questionamentos; evolução do raciocínio lógico; aperfeiçoamento e desenvolvimento de novos equipamentos com destaque para a tecnologia ótica. Animais foram amplamente utilizados na experimentação científica. Foi um período de revolução científica pois, pela primeira vez, os agentes etiológicos das doenças, até então desconhecidos, estavam sendo identificados e as doenças agora poderiam ser prevenidas e curadas.

No campo da raiva, descobertas científicas resultaram no controle, na diminuição ou mesmo na erradicação da doença em muitos países. Pasteur, Roux, Chamberland e Thuillier estudaram os mecanismos de infecção, criando ou possibilitando a criação de técnicas de prevenção das doenças – como a assepsia e a antissepsia – e desenvolvendo medicamentos profiláticos e terapêuticos biológicos de uso animal e humano.

Essas descobertas foram inovadoras e abririam um novo campo do saber na Saúde Pública, configurando uma revolução nas práticas médicas. A Medicina seria totalmente transformada pela constatação irrefutável do papel dos micróbios na origem de diversas doenças.

Zinke, em 1804, na Alemanha, transmitiu com sucesso a raiva de um cão raivoso para um cão sadio por contaminação superficial da pele do cão sadio com saliva do cão doente (Steele, 1975; Kaplan, 1985). Ele usou uma pequena escova para transferir a saliva infectada de um cão raivoso para cães, gatos e coelhos (Wilkinson, 1992).

O químico Humphry Davy sugeriu, em 1811, um processo semelhante à vacinação, que poderia ser utilizado com outras doenças que fossem transmitidas por "venenos". Ele se referia especificamente à raiva ou hidrofobia, que é transmitida de um cão para outro, pela mordida (Martins et al., 1997).

Grüner e Salm-Reiffercheidt, em 1813 (apud Teixeira, 1995), comprovaram a transmissibilidade da doença através da inoculação subcutânea da saliva de um cão raivoso para um são. No mesmo ano, Magendie e Breschet transferiram a doença para cães, a partir da saliva de um paciente humano morto pela raiva (Acha; Arambulo, 1985). A comprovação experimental de que a raiva era transmitida pela saliva foi a base das primeiras medidas de profilaxia da doença relacionada aos cães. A eliminação de cães errantes, o isolamento dos animais suspeitos e a observação domiciliar dos animais pelos proprietários foram adotadas em muitas epidemias ocorridas naquele século, logrando êxito no controle da doença em vários países como Noruega, Suécia e Dinamarca. Em outros países, entretanto, a doença reincidia por causa da reintrodução do vírus por animais silvestres ou por animais trazidos por navios, por trens ou animais de carga ou montaria em guerras, entre outras situações.

No final do século XIX, múltiplas descobertas decisivas ocorreram. O médico francês Armand Trousseau descreveu os sintomas da raiva e levantou a hipótese de que a doença seria causada por um princípio virulento transmitido somente pela mordedura de animais raivosos (Dimarco, 2014). Em 1879, Pierre-Henri Duboué hipotetizou que, após a mordedura de um animal infectado, ocorria a passagem do vírus pelos nervos periféricos, ascendendo progressivamente da ferida infectada para o cérebro; não através do sangue, mas através dos nervos (Tarantola, 2017).

O veterinário Pierre-Victor Galtier, em 1879, demonstrou a sensibilidade de coelhos domésticos ao vírus, transmitindo a raiva de um cão para um coelho sadio. Em comunicação à Academia de Ciências, relata: "o coelho é o animal de eleição para fazer o diagnóstico de raiva em material suspeito. Sua inoculação subcutânea é seguida, após curta incubação (menos de 15 dias em 75% dos casos) por sintomas paralíticos e morte" (Rosset, 1985). O coelho, como modelo experimental, foi posteriormente utilizado por Pasteur, após falha das passagens do vírus para macacos.

Galtier definiu os sintomas da raiva em coelhos. Detectou a virulência da saliva do cão doente mesmo quando diluída em água após um período de 5, 14 e 24 horas após a diluição:

> [...] tomemos cuidado com o ditado -morta a besta, veneno morto- a saliva do cachorro que sucumbiu à doença ou que foi abatido, não perde suas propriedades pelo simples resfriar do cadáver, daí o conselho para as pessoas que forem fazer as autópsias. (Rosset, 1985, p.429)

Galtier abriu caminho para as descobertas de Pasteur, pois definiu o princípio da vacinação antirrábica em 1881, quando, em comunicação à Academia de Medicina e à Academia de Ciências, declarou, apoiado em evidências experimentais, que a imunização antirrábica era possível: "podemos por uma primeira injeção intravenosa da substância rábica, proteger as ovelhas contra uma segunda inoculação subcutânea normalmente fatal" (ibidem, p.427-428). Realizou as primeiras tentativas experimentais de profilaxia através de injeções intravenosas da matéria rábica em carneiros e cabras.

Os estudos mostraram que o microrganismo se desenvolvia no sistema nervoso, embora fosse encontrado em outras regiões do corpo, como nas glândulas salivares. Foi reportada com sucesso a ocorrência de raiva após inoculação de material do sistema nervoso central e do fluido espinhal de animais raivosos para animais sãos. A certeza da existência do microrganismo no bulbo cerebral do animal doente, no momento de sua morte, e de sua transmissibilidade, foram as bases seguidas a partir de então (Pasteur; Chamberland; Roux, 1884a, 1884b).

Pasteur, Roux, Chamberland e Thuillier (1884) observaram que a saliva não era uma fonte satisfatória do vírus para experimentação, pois produzia resultados incertos e o período de incubação podia ser muito longo. Hoje está estabelecido que a excreção do vírus da raiva na saliva é intermitente, o que causava então os resultados incertos, e que o título viral na saliva é bastante variável dependendo da espécie animal, do estágio da doença e de outros fatores (Fekadu; Shaddock; Baer, 1981). O vírus da raiva é encontrado nas glândulas salivares e na saliva apenas nos estágios terminais da infecção após replicação no cérebro (Messenger; Rupprecht; Smith, 2003).

Pasteur e sua equipe infectaram coelhos com o vírus da raiva diretamente no cérebro. Esses animais apresentaram um período de incubação médio de quinze dias. A infecção foi então transferida de um coelho para outro, por inoculação intracerebral. Após 20 a 25 passagens, o período de incubação original diminuía, se estabilizando em sete ou oito dias. Essa série foi mantida sem interrupção por três anos, sem recorrer a outra

amostra de vírus, a não ser a dos coelhos raivosos mortos (Pasteur, 1885; Kaplan, 1985).

Em razão desse período de incubação relativamente estável, esse vírus mantido em coelhos foi denominado de "vírus fixo", e o vírus usado na primeira inoculação, que deu origem às passagens, de "vírus de rua". Esses termos permanecem em uso até hoje para distinguir entre cepas recentemente isoladas de casos clínicos de raiva, e cepas adaptadas por replicação experimental no cérebro de animais (Pasteur; Chamberland; Roux, 1884a).

Pasteur observou também que, quando a umidade atmosférica estava alta, a virulência se conservava vários meses, sem variação de sua intensidade e, quando o ar estava seco, a virulência caía lentamente; então, após uma série de passagens para fixar o vírus, as medulas dos coelhos raivosos eram dessecadas durante 2 a 9 dias em presença de potassa a 22 ºC, perdendo progressivamente seu poder patogênico até se tornarem inofensivas (Pasteur, 1885)

Esses experimentos permitiram obter um vírus atenuado, com uma atividade patogênica definida, e levaram à preparação da primeira vacina usada em cães. Os cães eram inoculados diariamente, sob a pele, com esse vírus de virulência progressiva, sem que nenhum deles desenvolvesse a doença (ibidem).

2.1 A primeira vacina

Em 1884, Pasteur pediu autorização ao Ministério da Instrução Pública da França para realizar seus experimentos com cinquenta cães de diversas idades e raças, sob o acompanhamento de uma comissão composta por membros das academias francesas de Ciências e de Medicina. Nos experimentos, os cães foram inoculados sob a pele, com uma suspensão do vírus fixo da raiva obtido do fragmento de medulas de coelhos, atenuados por dessecação a 22 ºC, em diferentes intervalos de tempo. Para cada inoculação que se seguia, era utilizada uma suspensão de um fragmento que havia ficado dois dias a menos em dessecação, e a última inoculação foi feita com um fragmento que havia ficado apenas um ou dois dias em dessecação. Em agosto de 1884, no relatório publicado no *Journal Officiel de la République Française*, os membros da comissão declararam "os 23 cães inoculados, todos

escaparam da hidrofobia", ou seja, o método não apresentou nenhuma falha (Pasteur, 1885; Vignal, 1886a).

Em julho de 1885, um casal e uma criança vindos da Alsácia (França), encaminhados pelo médico Weber, foram ao laboratório de Pasteur em busca de tratamento, pois o pai e o filho haviam sido mordidos por um cão raivoso em 4 de julho. O pai havia sido mordido no braço, mas os dentes do animal não chegaram a ultrapassar o tecido de suas roupas, portanto foi considerado sem risco de contrair a doença, enquanto o filho havia sofrido catorze mordidas. Os médicos Joseph Grancher e Alfred Vulpian examinaram o menino e opinaram que, pela localização (mão e pernas) e gravidade das mordidas, o menino apresentava grande risco de contrair a doença e falecer. Pasteur decidiu, então, tratar o menino com a técnica que empregava com sucesso na imunização de cães (Pasteur, 1885; Vignal, 1886b).

Dessa forma, em 6 de julho de 1885, Pasteur realizou o primeiro tratamento contra raiva humana em Joseph Meister, de 9 anos, mordido 60 horas antes por um cão reconhecidamente raivoso. Assim, foi inoculado via subcutânea, no abdômen (na região do hipocôndrio direito), com uma suspensão da medula espinhal de um coelho raivoso, dessecada por quinze dias. Pasteur (1885, p.768) declarou:

> [...] pela intensidade e número de mordidas, a morte dessa criança parecia inevitável, eu me decidi, não sem vivas e cruéis inquietudes, a tentar o método que eu tinha constatado sucesso nos cães.

Em 20 de outubro de 1885, Pasteur realizou o mesmo método de tratamento em Jean Baptiste Jupille, um pastor de 15 anos, vindo de Jura (Franca), mordido seis dias antes nas mãos, enquanto defendia seis crianças menores que ele, de um cão que as ameaçava. Novamente os médicos Grancher e Vulpian foram chamados para atestar sua condição excepcionalmente grave (Pasteur, 1885; Suzor, 1888).

Em 26 de outubro de 1885, Pasteur relatou à Academia de Ciências, em Paris, esses tratamentos humanos contra raiva. O método de vacinação consistia em aplicações de injeções diárias, sob a pele, por dez dias, com fragmentos da medula de coelhos, em ordem decrescente de dessecação, a 22 °C. A primeira aplicação era feita com fragmento dessecado por 15 dias, a segunda e a terceira eram feitas no dia seguinte (9 e 18 horas) com

fragmentos de medula dessecada por 14 e 12 dias, respectivamente, a quarta e a quinta eram feitas no terceiro dia (9 e 18 horas) com medulas de 11 e 9 dias de dessecação, respectivamente, e assim continuamente, totalizando 13 aplicações. Posteriormente o tratamento seria reduzido para dez injeções, uma a cada dia (Pasteur, 1885; Vignal, 1886b).

Apesar do sucesso dos tratamentos, Pasteur enfrentou muita resistência de um grupo de médicos que entendiam o seu tratamento como uma invasão à Medicina Humana, uma vez que Pasteur não era médico. Entretanto, os médicos Grancher e Vulpian, que atenderam Meister e Jupille antes do tratamento e acompanharam suas recuperações, se destacaram na defesa do método de Pasteur. Vulpian, que havia sido membro da comissão que acompanhou os experimentos de Pasteur com os cães em 1884 e era membro da Comissão de Raiva, membro da Academia de Medicina e da Academia de Ciências, diante das contestações ao método, declarou sua admiração e entusiasmo à Academia em 26 de outubro de 1885:

> [...] a raiva, esta doença terrível, contra a qual todas as tentativas terapêuticas falharam até agora, finalmente encontrou o seu remédio. O Sr. Pasteur, que não teve outro precursor nessa direção além dele próprio, foi levado, por uma série de pesquisas seguidas sem interrupção por anos, a criar um método de tratamento com o qual se pode prevenir definitivamente o desenvolvimento da raiva em um homem recentemente mordido por um cão enfurecido...eu não tenho dúvida do sucesso desse tratamento quando colocado em prática em poucos dias após a mordida rábica. (apud Rosset, 1985, p.426)

Grancher, médico especialista em raiva humana, na reunião da Academia Nacional de Medicina francesa, em 11 de janeiro de 1887, em resposta às acusações de Michel Peter de que o método usado por Pasteur poderia ser perigoso, explanou sobre os riscos inerentes a toda terapia médica, sobre a variabilidade individual, a predisposição à doença e as possíveis razões para as raras falhas ocorridas em casos fatais, argumentando com sucesso a favor do método antirrábico e da complementariedade entre a Medicina Clínica e a pesquisa laboratorial (Gelfand, 2002). Grancher (1888) apresentou a estatística dos casos atendidos por Pasteur até 22 de abril de 1886. As 1.335 pessoas atendidas foram divididas em três grupos. No primeiro, com 96 indivíduos mordidos por animais com raiva confirmada por inoculação do

bulbo ou aparecimento de sintomas, foi registrada uma morte entre os 96 vacinados (1,04%). No segundo grupo, com 644 indivíduos mordidos por animais que foram autopsiados ou que apresentavam sintomas clínicos diagnosticados por veterinários, foram registradas três mortes (0,47%). No terceiro grupo, de 232 indivíduos, para os quais não se podia comprovar raiva no animal mordedor, a mortalidade não foi considerada na estatística. Esses dados foram comparados à estatística apresentada por Leblanc da Academia Médica e Veterinária de Paris para o período de 1862 a 1872, na qual 80% dos indivíduos mordidos e não tratados morreram da doença.

Em 1886, em carta à Academia de Ciências, Pasteur relatou que Meister e Jupille estavam saudáveis passados oito e quatro meses e meio do tratamento, respectivamente; que pessoas mordidas por cães raivosos procuravam o mesmo tratamento e que já tinha iniciado o tratamento de 350 pessoas. Pasteur detalhou alguns desses tratamentos e procurou explicar a morte por raiva de Louise Pelletier. Diante do questionamento "Qual vírus da raiva a matou, o do cachorro ou o das inoculações preventivas?", esclareceu que, uma vez que os coelhos inoculados com a amostra do vírus isolado da vítima morreram após um período de incubação de dezoito dias, a morte se deu pelo vírus do cachorro, pois, se fosse devido ao vírus das inoculações, o período de incubação seria de sete dias no máximo, como padronizado nos experimentos de vírus fixo usados na produção dos inóculos (Suzor, 1888).

O tratamento com a vacina antirrábica de Pasteur recebeu críticas de Anton Von Frisch, professor da Universidade de Viena (Áustria) enviado a Paris em 1886 para estudar o método com o próprio Pasteur. Frisch publicou no seu relatório, em 1887, que se opunha ao método considerando que "este método de inoculação expõe o homem a sério perigo... é possível que homens até então sadios tenham sido artificialmente inficionados por esse processo" (apud Azevedo Sodré, 1887, p.179). Frisch recebeu o apoio dos médicos e professores Bilroth (Alemanha), Renzi e Amoroso (Itália) e Abreu (Portugal), que publicaram suas opiniões contrárias ao método Pasteur. O relatório de Frisch foi refutado pelo próprio Pasteur em carta enviada à Sociedade Imperial de Viena e termina com a frase: "passou-se o tempo e o valor dos métodos de vacinação está hoje científica e praticamente confirmado. Será ainda o tempo, que não se inclina pró nem contra, e que é juiz infalível em última instância, que dirá a última palavra". A Câmara dos Deputados austro-húngara aprovou uma proposta para que

as inoculações preventivas antirrábicas, segundo o método Pasteur, fossem realizadas no país (Azevedo Sodré, 1887).

Em 1888, uma comissão composta por cientistas ingleses, entre eles, George Fleming e Joseph Lister, foi encarregada de dar parecer sobre o tratamento da raiva pelo método Pasteur. Em detalhado relatório, a comissão concluiu:

> [...] há evidência da eficácia do método... acha-se plenamente firmada pelos resultados obtidos em certos grupos: De 223 indivíduos mordidos por animais comprovadamente raivosos por inoculação de medula espinhal ou pelo surgimento de moléstia em outros indivíduos ou animais mordidos pelo mesmo animal, só quatro morreram. Sem a inoculação 40 indivíduos pelo menos teriam morrido. De 186 mordidos na cabeça e face por animais reconhecidamente raivosos, nove faleceram em lugar de 40 pelo menos. De 48 mordidos por lobos raivosos, nove morreram, sem o tratamento, a mortalidade teria sido de quase 30... as inoculações impediram com certeza, em proporção notável, o aparecimento da raiva. (Azevedo Sodré, 1887; Paget et al., 1887, 1888)

Apesar de reconhecer os resultados do tratamento, ao fim do relatório, a comissão inglesa ressaltou que com outras medidas como a eliminação de cães soltos, o uso de mordaças nos cães, a obrigatoriedade de quarentena para animais que entram no país e taxas de manutenção para os proprietários de cães, a hidrofobia poderia desaparecer ou reduzir-se a uma raridade inferior ao número de casos conhecidos. Se essas medidas não fossem postas em prática, era de se esperar que muitas pessoas se sujeitassem anualmente ao tratamento intensivo pelo método Pasteur. Por fim, o relatório ressaltava que não se podia confiar na cauterização, na excisão ou em outros processos semelhantes como métodos preventivos (Paget et al., 1887; 1888).

A Liga Universal dos Antivacinadores fazia campanha contra o uso da vacina. Um dos argumentos era que antes de existirem os Institutos Pasteur, morriam anualmente na França de hidrofobia 30 pessoas e, desde 1886, quando se abriram esses institutos, as mortes aumentaram 50%. Na Itália, antes do tratamento Pasteur (1886), morriam de raiva 60 a 66 pessoas todos os anos. Em 1887 e 1888, morreram 166 e 188, respectivamente. Portanto, objetava-se que o número de pessoas tratadas era muito superior ao número razoável suposto de mordeduras por animais raivosos. Com relação a esse

ponto, a comissão inglesa argumentou que nunca se tinha feito cuidadoso registro destes casos antes do tratamento Pasteur (ibidem).

Assim, após a polêmica natural gerada por um tratamento, que em tudo era original e inovador e em relação ao qual, com o conhecimento disponível naquele momento, nem tudo podia ser explicado e, portanto, nem tudo podia ser entendido, como, por exemplo, o mecanismo de atenuação do vírus por passagens seriadas e o funcionamento do sistema imunológico humano; mas, ainda assim, diante dos resultados positivos que se avolumavam, o tratamento Pasteur venceu todas as resistências e foi reproduzido em países de todo o mundo. Louis Pasteur morreu em 28 de setembro de 1895 e, portanto, teve a oportunidade de vivenciar a consagração do tratamento que criou.

2.1.1 O Instituto Pasteur de Paris

O sucesso do procedimento atraiu pessoas de todo o mundo para a França. A Academia de Paris abriu uma subscrição pública internacional para que fosse criado um instituto antirrábico a ser presidido por Louis Pasteur. Ele recebeu muitas doações governamentais internacionais, entre elas citamos a de 40 mil libras do governo britânico, em 1889, a de 10 mil francos do sultão da Turquia, a de 100 mil francos do czar Alexandre III da Rússia e a doação de 100 mil francos do imperador do Brasil, Dom Pedro II. Nos anos que se seguiram, e até recentemente, o instituto continuou a receber doações, por herança ou não, em reconhecimento a tratamentos na família ou como incentivo à continuidade das pesquisas em várias áreas do conhecimento. Entre muitos exemplos, citamos o de Adolpho Rotschield, em 1900, de 10.800 francos anuais, e da duquesa de Windsor, Wallis Simpson, casada com o rei Eduardo VIII da Inglaterra, que abdicou do trono em 1936. A duquesa deixou em herança um lote de mais de 200 joias, com valor estimado de 8 milhões de dólares, para o instituto em 1987 (Teixeira, 1995; Botting, 2015; *A Federação* (RS) 1884, ed.127; 1900, ed.252; *O Pioneiro* (RS), 1987, ed.389; *A Folha de Victoria* (ES), 1886, ed.275).

A mortalidade observada em pacientes tratados no Instituto Pasteur variava entre 0,2 e 1,3% (Botting, 2015). No jornal *A Federação* (RS) de 1891 (ed.228), noticiava-se palestra do Dr. Roux, diretor do Instituto Pasteur de Paris, no Congresso de Higiene de Londres, apresentando estatística dos

seis primeiros anos de uso da vacina (1886 a 1891), segundo a qual 9.405 pessoas haviam recebido tratamento e a mortalidade foi de 0,95%. No mesmo período, a mortalidade entre pessoas mordidas e não tratadas foi de 12 a 14%. Considerando apenas os 710 pacientes tratados após agressão na cabeça, que apresentavam excepcional gravidade, deram-se 24 óbitos, representando uma mortalidade de 3,38%. Se não houvesse sido feito o tratamento, a mortalidade esperada nessa circunstância seria de 80%. O mesmo jornal apresentou, em 1900, a estatística de treze anos de atividade do instituto, durante os quais 21.631 pacientes receberam tratamento, com 29 mortes registradas, e ressaltou a queda da mortalidade de 0,94%, em 1886, para 0,2%, em 1899.

Em 1900, havia institutos antirrábicos, usando a técnica de Pasteur, espalhados por quase todo o mundo. Além do instituto de Paris, a França tinha institutos em Lille, Marselha e Montpellier. Na Argentina, havia o de Buenos Aires, que foi o primeiro da América Latina, inaugurado em 1887. Em 1888, foi inaugurado o instituto Pasteur do Brasil, no Rio de Janeiro. Em 1900, a Itália tinha Institutos Pasteur em Turin, Milão, Florença, Nápoles e Palermo. Na Espanha, havia um instituto em Barcelona e, na Áustria-Hungria, o de Viena e Budapeste. Na Turquia, o instituto estava situado em Constantinopla. Na Rússia, havia institutos em São Petersburgo, Odessa, Varsóvia, Ubarkow, Lamara e Moscou. No fim do século XIX, nos Estados Unidos, havia institutos em Nova York e Chicago e, em Cuba, o instituto de Havana. Na Ásia, os de Tifiis e Alop e, na África, em Túnis. Em 1891, foi inaugurado o de Londres, o British Institute of Preventive Medicine (atualmente chamado de Lister Institute), e o de Berlim, Institute für Infektionskrankheiten, mais tarde denominado Instituto Robert Koch (*Jornal do Recife* (PE), 1887, ed.24; 1889, ed.16; *A Federação* (RS), 1900, ed.115).

Em 2020, mais de um século depois, o Instituto Pasteur de Paris contava com 33 centros em 25 países distribuídos pela Europa, América, Ásia e África, com 23 mil pesquisadores, integrantes da Rede Internacional do Instituto Pasteur (RIIP). A RIIP trabalha com doenças emergentes e negligenciadas, principalmente as que levam ao comprometimento do sistema nervoso central como zica, dengue, febre amarela, influenza e doença do sono animal. Na RIIP, o Instituto Pasteur de Paris participa da definição das estratégias científicas, mas os institutos são independentes, cada um com seu próprio estatuto e formas próprias de financiamento (Fioravanti, 2019).

A obra de Louis Pasteur permanece viva. A instituição francesa completou 130 anos em 2018 e, através da RIIP, ainda está em crescimento. O Pasteur de Montevidéu (Uruguai), foi inaugurado em 2004, o da Guiné, na África, em 2018. O Instituto Pasteur de São Paulo não participa da rede, mas a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), do Rio de Janeiro, participa desde 2004 como instituição correspondente. Em julho de 2019, foi inaugurada a Plataforma Científica Pasteur-Universidade de São Paulo (ibidem) e, em 2023, foi inaugurada, na Universidade de São Paulo, a mais nova unidade da rede, em um espaço de 2 mil metros quadrados, com 17 laboratórios, uma unidade de bioinformática e vários laboratórios multiusuários, que deverá abrigar mais de 80 cientistas do Brasil e de outros países, que realizarão pesquisas de nível internacional sobre doenças transmissíveis, não transmissíveis, emergentes, reemergentes, negligenciadas e degenerativas, inclusive as doenças neurodegenerativas progressivas (USP e Institut Pasteur..., *2023*).

Os conceitos gerais usados pela equipe de Pasteur para a preparação da vacina permanecem válidos até hoje. A primeira vacina, adaptada em tecido nervoso de coelhos, com vírus fixado por passagens seriadas e atenuado por dessecação por 15 dias a 22 °C, e todas as vacinas de tecido nervoso que vieram a seguir constituem a primeira geração de vacinas antirrábicas.

2.1.2 O aprimoramento técnico da primeira vacina

A primeira vacina de Pasteur sofreu alterações nos anos seguintes, feitas por Roux, em 1887, e Calmette, em 1891, com o uso da glicerina para conservação das medulas, o que permitiu o envio das vacinas para locais mais distantes. Fermi, em 1908, produziu uma vacina parcialmente inativada adicionando fenol 1% à suspensão de macerado cerebral de coelhos. Semple diminuiu a quantidade de vírus rábico no macerado e, portanto, a presença de partículas infecciosas, e modificou as condições de inativação do vírus com fenol. Em 1911, Semple iniciou, na Índia, a produção da vacina que leva o seu nome (Brazil Filho; Leal, 1932; Beran, 1981).

Estas modificações da vacina original diminuíram a quantidade de acidentes vacinais e a letalidade. Os acidentes paralíticos após terapêutica antirrábica foram descritos pela primeira vez por Laveran em 1891 (apud Vampré; Carvalho, 1931). Remlinger (1905 apud Vampré; Carvalho, 1931)

apresentou estudo realizado com 107.712 pessoas tratadas, registrando a ocorrência de 40 casos de acidentes (um acidente em 2.692 vacinados, ou seja, 0,37 para 1 mil). Em 1927, na primeira Conferência Internacional da Raiva, realizada em Genebra, na Suíça, foram apresentados dados dos institutos antirrábicos de 44 países que totalizaram 329 acidentes para 1.164.264 tratamentos, ou 0,28 para cada mil (Vampré; Carvalho, 1931). Em 300 tratamentos que apresentaram paralisia, 225 tinham recebido vacina com medulas dessecadas e glicerinadas; em 3 casos foi usada a vacina fenicada (Semple). As vacinas de medulas dessecadas foram as que produziram o maior número de acidentes e, as vacinas fenicadas mortas, o menor número de casos de paralisia (Veiga Filho, 1937).

McKendrick (apud Brazil Filho; Leal, 1932) apresentou estatística de uso da vacina Semple durante o período de 1900 a 1925, com letalidade de 1,16% em 84.844 vacinados, porcentagem menor que a observada em relação à vacina original de Pasteur, que acusou letalidade de 1,81% em 5.141 tratados.

As vacinas tipo Semple eram produzidas inicialmente em tecido nervoso de coelhos. Mais tarde, Semple e outros pesquisadores passaram a produzir na Índia a vacina em carneiros e cabras (Briggs, 2007), onde foi amplamente utilizada. Dados do período de 1913 a 1929, registrados pelo Instituto Pasteur de Coonoor, quando a vacina usada era a Semple 1%, produzida em coelhos, mostraram uma mortalidade de 0,99% entre as pessoas que terminavam o tratamento (60.877) e 1,38% entre os que não terminavam (1.015). No período de 1933 a 1951, no qual o instituto passou a usar a vacina Semple 5%, produzida em carneiros, a mortalidade entre as 199.102 pessoas que terminaram o tratamento foi de 0,12%, enquanto entre as 58.936 que não completaram o tratamento, foi de 0,30% (Veeraraghavan, 1954a).

No Brasil, no Rio de Janeiro, Brazil Filho e Leal (1932), passaram a produzir a vacina Semple em 1931. Após um ano de uso, os autores apresentaram a estatística dessa vacina, mostrando que, entre as 544 pessoas tratadas, não havia sido registrado nenhum acidente vacinal.

As vacinas, com as modificações de Fermi e Semple, continuaram a ser usadas em muitos países, tanto em humanos quanto para uso veterinário, até o final da década de 1950, quando as vacinas produzidas em embriões de pata começaram a se tornar disponíveis (Schneider; Santos-Buroa, 1994; Briggs, 2007). Em 1960, foi registrado no Brasil um erro na fabricação da

vacina Fermi, com a troca das amostras de vírus usadas na produção da vacina, o que causou raiva em 27,3% das pessoas vacinadas, levando 18 pessoas à morte em Fortaleza, no Ceará (Schneider; Santos-Burgoa, 1994; Para; Passos; Bezerra Filho, 1964).

O método de vacinação original de Pasteur foi empregado no Instituto Pasteur de Paris pela última vez em 1953; portanto, foi utilizado por 68 anos (Schneider; Santos-Burgoa, 1994). Para os padrões da época, a vacina original de Pasteur se mostrou eficaz, representou uma revolução médica pois salvou milhares de vidas; entretanto, o conhecimento acumulado nas décadas seguintes e a análise da casuística do uso dessa vacina, apresentada anteriormente, mostravam que ela precisava ser aperfeiçoada pois, mesmo as vacinas tratadas com fenol, mantinham um alto teor de proteínas nervosas que causavam graves complicações neurológicas. Segundo Reichmann (2005), na década de 1930, o tratamento antirrábico consistia em 30 doses de uma vacina que era um "caldo grosso" de sistema nervoso central. As paralisias, ou mesmo outros sintomas neurológicos de diversas intensidades que ocorriam após a vacinação, segundo o imunologista Otto Bier, do Instituto Biológico e do Instituto Butantan, ambos em São Paulo, eram consequência da hipersensibilidade às repetidas aplicações da substância nervosa que este método antirrábico exigia (Teixeira, 1995).

As vacinas antirrábicas continuaram a ser tecnicamente aperfeiçoadas. Em 1937, foi demonstrada a eficácia da radiação ultravioleta na inativação do vírus da raiva, sem perda de seu potencial imunogênico (Atanasiu, 1979). Em 1947, um estudo demonstrou que a substância encefalitogênica (posteriormente denominada mielina), presente no tecido nervoso dos animais adultos, não era encontrada no tecido nervoso de recém-nascidos (Kabat; Wolf; Bezer, 1947). Baseados nessa informação, Fuenzalida e Palacios (1955) desenvolveram, no Chile, uma vacina a partir de cérebros de camundongos recém-nascidos com até no máximo 4 dias de vida, desprovidos de mielina, considerada a substância responsável pelos acidentes neurológicos, inativada com raios UV. Essa vacina, utilizada em cães, reduziu significativamente o número de acidentes neurológicos (1:263.377 casos) e o número de doses administradas, em função do aumento da potência antigênica (Beran, 1981). O uso da vacina Fuenzalida-Palacios, modificada em humanos, foi iniciado em 1959. A vacina foi testada no Chile, de 1960 a 1962, em 2.400 tratamentos (Fuenzalida; Palacios, 1955).

Apesar das melhorias incorporadas ao produto, essa vacina era considerada por Francisconi (1968) como:

> [...] o mais grosseiro de todos os produtos biológicos para uso parenteral humano, consiste no mais das vezes, em uma suspensão total, não purificada, de cérebros de animais de laboratório, previamente infectados com o vírus, esta deverá agir como antígeno (ação muito prejudicada pelas proteínas estranhas, juntamente inoculadas). Isto na esperança de que a produção de anticorpos ainda possa atacar e dominar a infecção, já em estado latente.

No Brasil, em 1965, o Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB) do Rio Grande do Sul passou a produzir a vacina Fuenzalida-Palacios modificada para uso humano, porém introduzindo no processo a inativação do vírus por beta-propiolactona (PBL), em substituição à luz ultravioleta (UV), que já vinha sendo utilizada desde 1955 para inativação do vírus cultivado em embriões da pata (Peck; Powell, Culbertson, 1955). Os resultados parciais do uso desta vacina foram publicados por Silva, Markus e Padilha (1967) e, posteriormente, Markus, Jobim e Moura (1971) apresentaram o resultado de cinco anos de uso dessa vacina no IPB, com apenas 3 casos leves de reação pós-vacinal em 53 mil pessoas que receberam 16 doses dessa vacina.

O Instituto Butantan, de São Paulo, iniciou a produção de vacinas antirrábicas de uso humano em 1957 com a vacina tipo Semple, em cérebro de carneiros, a qual produziu até 1963 (Frazatti-Gallina et al., 2004; Mourão-Fuches, 2010). A partir de 1964, iniciou a produção da vacina tipo Fuenzalida-Palacios, a qual permaneceu em produção até o ano de 2000. O alto poder antigênico da vacina Fuenzalida-Palacios produzida pelo Instituto Butantan permitiu que o número de doses usadas no tratamento profilático humano fosse diminuído (Mourão-Fuches, 2010). Na década de 1990, foi introduzida uma fase de filtração do produto em membranas de acetato e nitrato de celulose, resultando na diminuição da concentração de tecido cerebral na vacina (Frazatti-Gallina et al., 1995).

A vacina tipo Fuenzalida-Palacios, para uso nas campanhas anuais de vacinação canina e felina, era constituída por suspensão a 2% de encéfalo de camundongos lactentes, por via intracerebral, com vírus rábico fixo inativado, em conservantes à base de fenol e timerosol (Schneider; Santos-Burgoa, 1994). Entretanto, apesar de toda a melhoria obtida na produção

da vacina, ainda havia ocorrência de efeitos adversos associados a ela. Estes incluíam reações no local de aplicação e sistêmicas, em geral autolimitadas e de evolução benigna. As manifestações neurológicas indicavam a ocorrência de eventos adversos graves e incluíam a encefalomielite, a mielite transversa e a Síndrome de Guillain-Barré (Costa et al., 2000).

Panachão et al. (1999) avaliaram os eventos adversos em decorrência do uso dessa vacina em humanos em São Paulo e observaram que, em 1997, aproximadamente 67 mil pessoas receberam a vacina e em 83 (0,12%) delas, houve relato de eventos adversos. As reações locais foram 13% e as reações sistêmicas representaram 87%. Entre as reações sistêmicas, 24% foram desordens do sistema nervoso central incluindo 7 casos de Síndrome de Guillain Barré, com uma morte. Bolzan et al. (1998), estudando os sete casos de Guillain Barré, concluíram que, mesmo com menor número de doses, a vacina podia desencadear eventos adversos, que podiam resultar em morte, e que o número de casos era subestimado pois o paciente e o médico podiam não relacionar o quadro neurológico com o uso da vacina antirrábica.

A vacina de cérebro de camundongo lactante Fuenzalida-Palacios, usada em uma dose, foi avaliada por Sikes et al. (1971) em dezenove cães. A duração da imunidade foi observada em 100% dos cães, mesmo com redução do título de anticorpos. Fields et al. (1976) também observaram 100% de imunidade em 320 cães que receberam dose única da vacina Fuenzalida-Palacios modificada, doze meses após a vacinação e, em 80% deles, após desafio realizado três anos após a vacinação. Entretanto, no Brasil, um estudo feito por Germano (1982) observou o rápido declínio do título de anticorpos em cães domiciliados primovacinados, já aos 45 dias após a vacinação. O declínio de anticorpos também foi observado por Almeida et al. (1997) em 341 amostras de soro de cães domiciliados. A maioria dos cães não tinha título de 0,5 UI/mL após doze meses da vacinação, independentemente do estado nutricional. A resposta humoral ao reforço vacinal mostrou-se melhor em cães com duas ou mais vacinações prévias. Soares et al. (1991) também observaram a queda no título de anticorpos para raiva em cães domiciliados e bem nutridos após o uso da vacina Fuenzalida-Palacios modificada. Apenas 12 em 34 tinham título após doze meses. Com a revacinação, 29 cães apresentaram títulos maiores que 0,5UI/mL.

Queiroz da Silva (1999) estudou 154 cães da raça pastor alemão e SRD (sem raça definida), vacinados com diferentes doses (primovacinados e com

até quatro doses) da vacina Fuenzalida-Palacios modificada. Nos cães primovacinados, a maioria não apresentou títulos detectáveis de anticorpos (> 0,5 UI/mL), um mês após a vacinação, e apenas após a quarta dose uma porcentagem acima de 80% dos cães produziu títulos elevados, mantendo-os por até doze meses após a vacinação. Um grupo de doze cães vacinados com duas a quatro doses foram desafiados com uma amostra de vírus de rua, e todos os que apresentavam títulos de anticorpos acima de 0,5 UI/mL sobreviveram, enquanto, naqueles com títulos inferiores, a mortalidade foi de 22%. Essas pesquisas realizadas nos anos 1990 demonstravam a necessidade de uma dose de reforço da vacina em animais primovacinados, para que a resposta imune se mantivesse até a próxima revacinação anual nas campanhas.

Fatores como a via de administração da vacina e a sua manutenção sob temperatura adequada são citados como interferentes na resposta imune. Os estudos de Sikes et al. (1971) e Fields et al. (1976), descritos anteriormente, foram realizados com animais mantidos em condições controladas de laboratório. Entretanto, Eng et al. (1994) concluíram que esses fatores e o estado nutricional dos animais não são responsáveis pela resposta inadequada de anticorpos, considerando que a causa mais provável fosse a baixa potência da vacina, e recomendou que as vacinas fossem avaliadas periodicamente.

A vacina Fuenzalida-Palacios foi muito utilizada no mundo e, de acordo com um informe da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2018), continuava sendo produzida para uso humano na Argentina e na Bolívia e para uso animal na Bolívia, em El Salvador e Honduras. Na Ásia, o uso foi descontinuado em Bangladesh, Mianmar e Paquistão em 2011, 2013 e 2015, respectivamente. Na África, as vacinas de tecido nervoso continuavam em produção na Argélia e Etiópia.

A OMS tem recomendado, desde a década de 1970, que a produção de vacinas contra a raiva de origem em tecido cerebral seja descontinuada, uma vez que estas vacinas podem apresentar vírus vivo residual (Meslin; Kaplan, 1996b), por apresentarem menor imunogenicidade em relação às outras vacinas e pela possibilidade de efeitos adversos severos (WHO, 2018).

2.2 A evolução das vacinas

2.2.1 A segunda geração

O notável progresso na formulação das vacinas de segunda geração, pois, atualmente, as pessoas dispõem de um tratamento mais seguro e eficaz, faz com que as vacinas de primeira geração pareçam inseguras, uma vez que implicavam na possibilidade de acidentes graves. Porém, colocando em perspectiva o contexto, as primeiras vacinas de tecido nervoso, com o conhecimento disponível à época, representaram um incontestável avanço no tratamento de uma doença até então 100% fatal, tornando o risco de acidente vacinal aceitável e fazendo com que o tratamento fosse procurado ansiosamente pelas pessoas vítimas de mordidas suspeitas.

A segunda geração de vacinas foi desenvolvida em tecido não nervoso ou cultivo celular, a partir da década de 1940, se acentuando nos anos 1970. As vacinas de cultivo celular apresentavam maior poder imunogênico e maior segurança, diminuindo ainda mais o número de doses e os efeitos adversos em comparação à vacina de tecido nervoso. O informe da OMS (WHO, 1992) recomendava a substituição das vacinas de tecido nervoso por vacinas de cultivo celular. Entretanto, devido ao custo relativamente alto de produção, as vacinas de tecido nervoso e de tecido não nervoso permaneceram em uso por várias décadas em muitos países e a substituição foi gradual e lenta.

Koprowski e Cox (1948) desenvolveram a vacina atenuada de uso veterinário em embrião de galinha (Flury LEP-Low Egg Passage e Flury HEP-High Egg Passage). A vacina Flury LEP foi usada nos Estados Unidos e em Israel de 1953 a 1968. A vacina inativada para uso humano desenvolvida em embrião de pata, DEV-Duck Embryo Rabies Vaccine (Peck; Powell; Culbertson, 1955), substituiu a vacina Semple nos Estados Unidos em 1957 (Schneider; Santos-Burgoa, 1994).

A primeira vacina comercial em cultivo celular, para uso humano, foi preparada em 1964 em células diploides humanas WI-38 [HDCV–Human Dipoid Cell Vaccine (Wiktor; Fernandes; Koprowski, 1964)]. A vacina era superior às vacinas produzidas em tecido nervoso, induzia a produção precoce de anticorpos neutralizantes em níveis elevados em quase 100% dos indivíduos vacinados com poucas doses (Wiktor et al., 1969) e apresentava

número de reações neurológicas muito baixo, de 1 para 500 mil pacientes (Mourão-Fuches, 2003).

Muitas outras linhagens celulares foram testadas. Vacinas para uso humano e veterinário foram produzidas a partir de cepas de vírus atenuado ou inativado em diferentes sistemas celulares, tais como: rim de hamster (Fenje, 1960); rim de feto bovino (Atanasiu; Tsiang; Gamet, 1974); células diploides de macacos Rhesus (Burgoyne et al., 1985); células de rim de hamster (Wiktor et al., 1969); embrião de galinha (Kondo; Takashima; Suzuki, 1974); células heteroploides Vero derivadas de rim de macaco verde *Cercopithecus aethiops* (Montagnon; Fournier; Vincent-Falquet, 1985), entre outras.

O Instituto Butantan, em São Paulo, produziu pela primeira vez, em 1991, uma vacina antirrábica em células Vero. Essa primeira tentativa foi aprimorada no decorrer dos anos, resultando em uma vacina com rendimento maior de partículas virais, um produto mais inócuo, altamente imunogênico e de menor custo, o que o tornou competitivo no mercado (Frazatti-Gallina et al., 2004). Em 1999, o Instituto Butantan obteve do Ministério da Saúde (MS) a liberação para uso humano da primeira vacina desse tipo no Brasil (Costa, 2003). O Estado de São Paulo fez a substituição da vacina Fuenzalida-Palacios modificada pela vacina Vero nos anos 2000.

O Brasil usou a vacina Fuenzalida-Palacios modificada de uso humano até 2001. A partir de janeiro de 2002, começou a substituição gradativa e, em 2003, o país passou a utilizar somente vacinas em cultivo de células. Até então, as vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pata eram disponibilizadas apenas para pacientes imunodeprimidos ou que apresentassem eventos adversos graves à vacina (Mourão-Fuches, 2003).

Nas campanhas antirrábicas de vacinação canina, o Brasil iniciou a substituição gradual da vacina Fuenzalida-Palacios modificada pela vacina de cultivo celular em 2008, no estado do Ceará e no município de Corumbá (MS). Em 2009, a substituição chegou aos estados da Região Nordeste, nas áreas com circulação viral da variante 2, associada aos caninos. Em 2010, a utilização da vacina de cultivo celular foi ampliada para todo o território brasileiro (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011).

No ano 2017, o Brasil modificou o protocolo de profilaxia antirrábica humana pós-exposição, passando a vigorar o limite de quatro doses de vacina intramuscular (até então a recomendação era de cinco doses), com uso

ou não de soro/imunoglobulina antirrábica. O esquema de pré-exposição não foi modificado (Brasil-MS, 2017b). A vacina de cultivo celular proporcionou uma diminuição do número de doses nos casos de pós-exposição, em comparação ao esquema indicado na década de 1990 para a vacina Fuenzalida-Palacios modificada. O esquema vacinal era feito com 7+2 doses (uma dose diária durante sete dias e dois reforços nos dias 10 e 20 após a última dose diária), nos casos de acidentes leves. Nos casos de acidentes graves, o esquema era de 10+3 doses (uma dose diária durante dez dias e três reforços nos dias 10, 20 e 30 após a última dose diária). No caso dos acidentes graves, somava-se ao uso da vacina o tratamento inicial com a aplicação de soro hiperimune equino (40 UI/kg de peso).

Em 2018, a norma interna nº 221 do Ministério da Saúde enfatiza o uso racional da vacina na profilaxia antirrábica, recomendando a utilização da via intradérmica (ID) para pré-exposição (três doses de 0,1 mL) e pós-exposição (quatro doses de 0,1 mL), considerando a insuficiente disponibilidade mundial de vacina de raiva inativada, uma vez que somente dois produtores da vacina, em todo o mundo, são certificados e recomendados pela OMS para fornecimento do imunobiológico. Na avaliação do MS havia a necessidade de aquisição de 2,6 milhões de doses da vacina para atender a demanda do país. Porém, após consulta aos laboratórios produtores, o MS firmou contrato apenas com o Instituto Butantan para o fornecimento de 1,3 milhões de doses da vacina, que correspondia à metade do total avaliado como necessário (Brasil-MS, 2018).

Desde seu desenvolvimento, as vacinas de cultivo celular têm sido usadas em muitos países, com segurança e efetividade na prevenção da raiva, tanto para tratamento pré-exposição quanto pós exposição.

No Brasil, uma variedade de vacinas veterinárias contra a raiva, atenuadas e inativadas, tem sido usada desde 1911, quando técnicos do Ministério da Agricultura produziram as primeiras vacinas, em uma tentativa de começar a imunizar os rebanhos. Em 1966, foi instituído, pelo Ministério da Agricultura, o Plano de Combate à Raiva dos Herbívoros, que atualmente se denomina Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH), sistematizando as ações profiláticas e intensificando as campanhas de vacinação. Vacinas tipo Formidogel, Flury LEP, Flury HEP, Fuenzalida-Palacios modificada e, posteriormente, as de cultivo celular, foram utilizadas. A primeira preparação em cultivo celular, em células da linhagem

BHK (Baby Hamster Kidney), data de 1960, mas somente em 1978 produziu-se em escala industrial (Côrtes et al., 1993; Souza, 2009).

2.2.2 A terceira geração

A terceira geração de vacinas antirrábicas consiste em vacinas modificadas geneticamente por mutações induzidas. O avanço nas técnicas de clonagem e de expressão gênica levaram a uma nova geração de vacinas antirrábicas com potencial para imunidade de longo prazo, sem o risco da doença. Chamadas de recombinantes, essas vacinas são produzidas em vetores biológicos (*E.coli*, vírus vaccinia, vírus *canary pox*, adenovirus, entre outros) que expressam regiões da glicoproteína do vírus da raiva (Rupprecht; Hanlon; Koprowski, 1996).

O desenvolvimento dessas vacinas, a partir da década de 1970, estava associado à necessidade de desenvolver uma vacina e um método específico para serem utilizados com populações de animais silvestres terrestres, uma vez que as vacinas existentes e o método utilizado com animais domésticos não apresentavam a mesma eficiência quando utilizados com esses animais. Black e Lawson (1970) mostraram que era necessário desenvolver outra via de inoculação, que não a intramuscular, para a vacinação de raposas com a vacina produzida com a cepa ERA (Evelyn Rokitnicki Abelseth) do vírus da raiva e que a vacinação via oral desses animais era possível. Segundo Debbie, Abelseth e Baer (1972), as tentativas de vacinar raposas por via oral usando vacinas produzidas com vírus da raiva inativado e de vírus vivo modificado disponíveis comercialmente falharam, e a imunização com a vacina ERA foi bem-sucedida apenas quando o título da vacina era maior que $10^{3,4}$ DL_{50}ICC (Dose Letal 50%/0,03 mL, via intracerebral em camundongos).

Foi estabelecida uma colaboração internacional para o desenvolvimento de uma abordagem mais eficiente e econômica de controle da raiva nesses animais, nos Estados Unidos e na Europa, utilizando vacinas recombinantes (Baer,1975; Steck et al., 1982). Os primeiros testes de vacinação oral utilizando o vírus da raiva em iscas (ração ou pedaços de carne) foram feitos na Suíça em 1978. As iscas espalhadas pela floresta imunizaram os animais carnívoros. O país ficou livre da raiva durante os quatro anos seguintes até 1982. Nessa campanha, a cepa de vírus da raiva usada nas iscas foi a

SAD-Bern (Street Alabama Dufferin, Universidade de Bern, Suíça), adaptada em cultura celular (Steck et al., 1982).

A cepa SAD é originária de um isolado das glândulas salivares de um cão raivoso dos Estados Unidos de 1935, que foi passada em camundongos, embriões de galinha e várias linhagens celulares, sendo então renomeada de ERA (Evelyn Rokitnicki Abelseth). A maioria das vacinas de raiva de vírus vivo modificadas geneticamente usadas na vacinação oral são originárias da cepa atenuada ERA. As cepas SAD-Bern e suas derivadas, SAD-B19 e SAD-P5/88 mantiveram alguma patogenicidade residual, não desprezível em roedores e em carnívoros selvagens e domésticos, até mesmo pela via oral (Artois et al., 1992; Le Blois et al., 1990; Vos et al., 1999; Mähl et al., 2014).

Em 1990, a cepa SAD-Bern sofreu a deleção em dois nucleotídeos da glicoproteína do vírus no códon 333, de forma a prevenir a reversão para a cepa virulenta, e foi denominada cepa SAG2 (SAD Avirulent Gif). Portanto, a SAG2 é considerada uma cepa mutante avirulenta dupla, uma vez que o códon GAA, que codifica o ácido glutâmico, difere do códon AGA da cepa SAD-Bern que codifica para arginina, por dois nucleotídeos. Essa cepa foi testada em camundongos albinos suíços, altamente sensíveis ao vírus da raiva, em raposas, cães e gatos por várias vias e em várias concentrações, mostrando-se inócua (Schumacher et al., 1993; Lafay et al., 1994; Cliquet; Aubert, 2004; Mähl et al., 2014).

Além das vacinas de uso oral, produzidas com as cepas SAD e suas derivadas, são utilizadas também duas outras vacinas antirrábicas orais, uma delas produzida com um vírus vaccinia recombinante, cepa Copenhagem (V-RG, Vaccinia Rabies Glycoprotein) e outra produzida com um vetor recombinante, de adenovírus humano (ONRAB, Ontario Rabies Vaccine Bait), ambas expressando a glicoproteína do vírus da raiva da cepa ERA. Essas vacinas têm sido utilizadas principalmente nos Estados Unidos (Hanlon et al., 1998) e no Canadá (Rosatte et al., 2009).

A vacina V-RG foi testada via oral, administrada na boca, em animais de laboratório (Wiktor et al., 1984; Artois et al., 1992) e posteriormente em raposas, guaxinins e cangambás. Os animais vacinados desenvolviam altos níveis de anticorpos neutralizantes (AcN) e sobreviviam ao desafio com cepa homóloga (Desmettre et al., 1990; Brochier et al., 1988; Rupprecht et al., 1986). Também foram feitos testes controlados no campo, de 1987 a 1989, em pequena escala, na Bélgica, na França e nos Estados Unidos com

esses animais que receberam a vacina através de iscas (Rupprecht; Kieny, 1988; Rupprecht et al., 1993). A estabilidade da vacina, inserida em iscas, em relação às variações climáticas foi analisada recolhendo-se as iscas nos dias 4, 8, 15 e 29 após sua distribuição. O título inicial de $10^{8,0}$ DL_{50}ICC foi mantido quando a temperatura no período variou de -8 a 20°C (Brochier et al., 1990).

A inocuidade da vacina V-RG em espécies silvestres que não são alvo para a raiva foi analisada em razão do oportunismo alimentar de espécies que concorrem pela isca-vacina. A ausência de patogenicidade foi observada durante 1, 6, 12 e 18 meses após vacinação, qualquer que fosse a dose inoculada ($10^{2,0}$ a $10^{10,0}$) ou a via de inoculação (ibidem) e demonstrada em camundongos imunodeficientes (Hanlon et al., 1997). A duração da imunidade conferida pela vacina V-RG de no mínimo 12 meses em filhotes e 18 meses em adultos corresponde à duração de proteção necessária para a vacinação de raposas no campo (Brochier et al., 1990).

Brochier et al. (1989) apontaram a ausência de mortalidade, especialmente em roedores, como uma vantagem da vacina V-RG quando comparada à vacina SAD. A vacina foi testada em diferentes espécies: camundongos, coelhos, furões, gado, gatos, cães, porcos, carneiros, guaxinins (*P. lotor*), raposas, cangambás (*M. mephitis*), camundongos silvestres, porcos-do-mato, texugos, falcões e corvos. Nenhum dos animais apresentou lesões causadas por vírus *pox*, na mucosa oral ou na pele dos mamíferos ou perda de penas nas aves.

A vacina V-RG está em uso em vários países da Europa como Suíça, Alemanha, Bélgica, França, entre outros; no Canadá, nos Estados Unidos e em Israel. Aproximadamente 250 milhões de doses da vacina V-RG foram distribuídas desde 1987. A vacina já foi testada em mais de cinquenta espécies animais, incluindo primatas não humanos, sem nenhum efeito adverso observado. Os programas de vacinação oral de raposas-vermelhas (*V. vulpes*), cangambás (*P. lotor*) e coiotes (*C. latrans*) têm tido sucesso em eliminar a raiva em grandes áreas nesses países, sempre associada às outras medidas de controle já preconizadas. (Pastoret et al., 1988; Brochier et al., 1991; Hanlon et al., 1998; Fearneyhough et al., 1998; MacInnes et al., 2001; Cliquet; Aubert, 2004; Maki et al., 2017).

Só nos Estados Unidos, mais de 22 milhões de doses de vacina em iscas foram distribuídas no período de 1990 a 2000, principalmente para o controle

da raiva em guaxinins nos estados do leste do país, e em raposas e coiotes no estado do Texas. O contato humano com a vacina e o aparecimento de efeitos adversos são raros. Cento e sessenta relatos de contato humano com a vacina foram registrados e em apenas um houve infecção devido ao vírus vaccinia. A pessoa foi ferida quando tentava retirar a isca-vacina da boca do cachorro da casa (Rupprecht et al., 2001).

Na Europa, as campanhas de vacinação oral são geralmente realizadas semestralmente, na primavera e no outono. A distribuição é feita por via aérea utilizando pequenos aviões ou helicópteros que lançam as iscas sobre as áreas de florestas ou manualmente, colocando-as nos lugares frequentados pelas espécies-alvo. No informe da OIE (2002), sete países europeus foram relatados como livres de raiva terrestre, como resultado de programas de vacinação oral bem-sucedidos: Finlândia e Holanda, desde 1991, Itália, desde 1997, Suíça, desde 1998, França, desde 2000, e Bélgica e Luxemburgo, desde 2001.

Diferentes iscas espécie-específica e de custo aceitável foram desenvolvidas, procurando atingir altos níveis de aceitação pelos animais e levando a uma sensível diminuição do número de casos de raiva animal na Europa Central. A composição das iscas variava entre carne de peixe, gordura e carne de peixe, cabeça de galinha e polímero de carne de peixe, entre outras que foram testadas. Para os testes de aceitação das iscas pelos animais, era adicionado às iscas um marcador como, por exemplo, o azul de metileno, a tetraciclina, a rodamicina, ou outro, visando avaliar se tinha havido o contato do animal com a vacina (WHO, 1992; Matter et al., 1995; Farry et al., 1998).

A vacina liquida é contida em um envoltório recoberta pela isca, a qual se rompe facilmente quando é mordida e causa microlesões para aumentar a penetração da vacina na mucosa orofaríngea ou nas amígdalas antes de ser engolida. Segundo Wandeler et al. (1988), a isca deve ser atraente para as espécies-alvo; deve ser consumida e não ser armazenada; deve ser rejeitada por outras espécies (incluindo humanos); deve atingir uma grande proporção de animais da população-alvo; não deve inativar a vacina; deve induzir a administração da vacina na cavidade oral; deve incorporar um marcador biológico além de ser facilmente acessível e barata.

Rupprecht, Hanlon e Slate (2004) avaliaram que os programas de vacinação oral extensivamente usados nas últimas décadas com foco na raposa-vermelha resultaram no virtual desaparecimento da raiva na Europa

Ocidental e no sul de Ontário (Canadá). Na década de 1990, nos Estados Unidos, os programas de vacinação oral concentraram-se em guaxinins, raposas-cinzentas e coiotes com sucesso semelhante. A raiva do guaxinim e da raposa-cinzenta não se espalhou; ficou contida no foco e nenhum caso foi relatado em coiotes por vários anos. Entretanto, a vacinação oral deve ser vista como um complemento importante às técnicas tradicionais de prevenção e controle.

A vacina V-RG é licenciada para uso em cangambás e coites (*C. latrans*) nos Estados Unidos (Maki et al., 2017). A vacina ONRAB tem mostrado resultados promissores no controle da raiva em cangambás malhados e listrados no Canadá (Gilbert et al., 2018).

Enfim, o desenvolvimento das vacinas recombinantes de uso oral está intimamente ligado à necessidade de se dispor de medidas de controle da raiva para animais silvestres terrestres. Além das vacinas em uso anteriormente não oferecerem uma resposta adequada, os métodos de controle da raiva utilizados para esses animais nos séculos XIX e XX também não se mostraram eficazes. A captura e eliminação de animais silvestres se mostrou um método caro, que com frequência não cobria uma área suficientemente grande (Linhardt, 1960 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971), oferecendo apenas uma solução temporária, uma vez que mais animais jovens sobreviviam na área com poucos animais (Parker 1958 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971) e outros animais migravam para o espaço vazio produzido pela captura (Davis 1961 apud Baer; Abelseth; Debbie, 1971).

Segundo Rupprecht, Hanlon e Koprowski (1996): "é provável que as vacinas recombinantes sejam usadas no controle global de muitas outras doenças infecciosas pois têm se mostrado seguras, potentes e confiáveis e devem substituir gradualmente as vacinas de primeira e segunda geração, menos eficazes no controle dessas doenças". No contexto global atual, essa afirmação dos autores datada de 1996 foi confirmada durante a pandemia de COVID-19 em 2020 e 2021.

2.3 Soro hiperimune

O uso do soro foi estabelecido em estudo realizado no Instituto Pasteur do Irã em 1955, com indivíduos severamente mordidos por um lobo, e

mostraram a eficácia da administração da vacina e do soro hiperimune ao mesmo tempo. Indivíduos tratados somente com a vacina não apresentaram anticorpos no soro até o dia dezenove após o início do tratamento, enquanto indivíduos igualmente expostos que receberam o soro antirrábico e a vacina apresentaram precocemente anticorpos no soro (Habel; Koprowski, 1955). Vários outros estudos confirmaram a importância de iniciar o tratamento profilático precocemente associado ao soro hiperimune, e a comissão de especialistas da OMS concluiu que a técnica combinada (soro e vacina) constituía um notável progresso na prevenção da doença. O uso de soro ficou estabelecido somente em casos de lesões severas, depois de examinar a sensibilidade do paciente, considerando a possibilidade de reações adversas. Os estudos também demonstraram a maior eficácia imunológica do soro quando infiltrado ao redor do local da lesão (WHO, 1960).

Kaplan et al. (1962) e Kaplan e Paccaud (1963), utilizando camundongos e cobaias como modelo experimental, concluíram que a imunização deve ser iniciada o mais precocemente possível. Apresentaram evidências experimentais que apontavam para a conveniência da infiltração do soro antirrábico localmente em feridas infectadas pelo menos 6 ou 12 horas após a lesão, e teoricamente poderia ser usado ainda após mais tempo ocorrida a lesão. Segundo Baer e Cleary (1972), a administração do soro hiperimune produzido em equinos aumentava o período de incubação, uma vez que o vírus permanece um período relativamente longo no local da inoculação, mas quando chega ao Sistema Nervoso Central (SNC), a doença evolui rápido. O soro devia ser indicado quando a mordedura fosse profunda e próxima ao SNC. Schumacher et al. (1989), utilizando soro antirrábico produzido em camundongos, demonstraram que quando o soro era administrado em hamsters, 3 horas depois do desafio intramuscular com vírus rábico, 100% dos animais sobreviviam. Se o soro fosse administrado 36 horas após o desafio, 80% dos animais sobreviviam.

No Brasil, o soro antirrábico heterólogo (SAR) é produzido a partir do soro de equinos submetidos a esquema de hiperimunização. O soro heterólogo pode produzir reação anafilática (reação de hipersensibilidade imediata) com incidência de 1/40 mil tratamentos. A imunoglobulina antirrábica humana (soro homólogo ou IgHAR) é produzida a partir do plasma de doadores imunizados. Seu uso é bem tolerado com relatos apenas de discreta dor local e febre; entretanto, o custo de produção é alto (Costa et al., 2000).

A recomendação do Ministério da Saúde é que o soro hiperimune antirrábico deve ser administrado em casos de acidentes graves como ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé; ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo; lambedura de mucosas ou de pele onde já exista lesão grave; ferimento profundo causado por unha de animal; quando o animal agressor for cão ou gato sabidamente raivoso ou que tenha desaparecido durante a observação, animais silvestres ou animais domésticos de interesse econômico. O SAR deve ser administrado na dose de 40 UI/kg de peso e a IGHAR na dose de 20 UI/kg de peso. O volume total indicado, ou o máximo possível, deve ser infiltrado na região do ferimento e o restante por via intramuscular profunda, de preferência no dia da agressão (dia zero), ou o mais rápido possível, até o sétimo dia após a primeira dose da vacina, independentemente de o paciente ter recebido a segunda dose. Após esse prazo, é contraindicado e não deve ser prescrito porque já há resposta imune à vacina e pode haver interferência entre a imunização ativa e a passiva (Brasil-MS, 2011b; 2017b).

De acordo com a norma técnica 08 de 2022 do MS, considerando a escassez da oferta mundial dos insumos antirrábicos; a limitação de produção do Instituto Butantan, que não atende integralmente à demanda dos estados; a mudança do perfil epidemiológico da raiva no Brasil na última década, em que se observa o maior registro de casos de raiva humana causada por animais silvestres, em detrimento da transmissão por cães, e as recomendações previstas no protocolo da Organização Mundial da Saúde, com respaldo científico, adotaram-se medidas alternativas e seguras quanto ao uso e à indicação do SAR, da IGHAR e da VR (inativada). A recomendação atual é que tanto a IGHAR quanto o SAR devem ser administrados o mais rápido possível. Caso não os tenha disponível, administrá-los no máximo em até sete dias após a primeira dose de vacina da raiva (inativada). Após esse prazo, a administração da IGHAR ou do SAR é contraindicada. Havendo possibilidade de identificação da localização da lesão ou lesões, recentes ou cicatrizadas, deve-se infiltrar o volume total indicado, ou o máximo possível, dentro ou ao redor delas. Se a infiltração não for possível, aplicar o restante por via intramuscular (IM), respeitando o volume máximo de cada grupo muscular mais próximo da lesão. Não é recomendada a administração da IGHAR ou do SAR no mesmo grupo muscular de aplicação da vacina.

A norma técnica 08 de 2022 estabelece, também, que em situações excepcionais de escassez de IGHAR ou SAR, pode-se fazer somente infiltração no local da ferida. Isso ocorreu no estado de Santa Catarina, considerado área controlada para raiva no ciclo urbano, por não apresentar circulação do vírus rábico canino (AgV1 e AgV2; AgV = *Antigenic Variation*, Variante antigênica) em cães e gatos há mais de vinte anos. Apesar dessa situação, foram identificados nos anos de 2006 e 2016 cães e gatos com a AgV3 da doença (associada aos morcegos hematófagos *D. rotundus)*, além da confirmação do caso humano no município de Gravatal, em 2019, envolvendo a transmissão secundária morcego-gato-homem. A norma técnica estadual número 13 de 2019 autorizou, de forma provisória e em caráter emergencial, a infiltração dos imunobiológicos apenas no local do ferimento, o tanto quanto possível, eliminando a aplicação do restante, via intramuscular, apenas nos acidentes envolvendo cães que não pudessem ser observados ou fossem suspeitos de raiva. Essa norma estadual foi revogada ainda em 2019. Atualmente, o estado segue por meio da norma técnica estadual número 37/2022, a norma técnica 08 de 2022 do MS.

2.4 O agente etiológico e as formas de transmissão e manifestação da doença

Quanto ao agente causal da raiva, Pasteur considerava se tratar de um ser minúsculo, não semelhante a uma bactéria, "são como simples pontos" (Andrade Gomes, 1887). Os pesquisadores Krebs, Fol e Dowdeswell anunciaram ter descoberto o agente etiológico; entretanto, anos ainda se passariam até a identificação do vírus (Suzor, 1888). Em 1893, Ulgri descreveu corpúsculos que observou nas células do corno de Amon, nas células de Purkinge do cerebelo e nas células das circunvoluções cerebrais do homem e de animais mortos de raiva. Eram corpúsculos redondos ou ovais, de tamanho bem variável, intracelulares, posicionando-se ao lado do núcleo no citoplasma (Paranhos, 1908)

Remlinger demonstrou que o agente causador da raiva era capaz de passar através de um filtro de poros ultrafinos concluindo que o gérmen da raiva deveria pertencer ao grupo dos micróbios ultramicroscópicos (Remlinger, 1904 apud Marques, 1910). Em 1903, Negri identificou inclusões

eosinofílicas no citoplasma de células nervosas, corpúsculos de tamanho variável no sistema nervosos de cães e em um humano com raiva, com sítio de predileção pelo corno de Amon que não eram observadas em animais mortos de outras causas. Negri acreditava que havia descoberto um microrganismo, um protozoário, e que as diferentes formas observadas representavam as fases do seu ciclo evolutivo. Neste período, os corpúsculos foram chamados de *Neurocytes hydrophobia* (Steele; Fernandez, 1991; Marques, 1910).

Volpino (1903, apud Paranhos, 1908; Marques, 1910) considerava que o corpúsculo descoberto por Negri não era o agente da raiva, e sim apenas a casa onde se alojava o verdadeiro parasita. No interior dos corpúsculos, com a aparência de vacúolos, Volpino notou corpúsculos muito pequenos, que acreditava serem os verdadeiros parasitas da raiva.

Davis (1906) observou que os corpúsculos eram encontrados constantemente em células nervosas de animais raivosos, inclusive no homem. A porcentagem de casos em que eles não eram encontrados era muito pequena, o que os qualificava a serem usados no diagnóstico da moléstia, com muita vantagem sobre a prova de inoculação, pois os corantes usados eram comuns e o diagnóstico era feito em um curto espaço de tempo. Babes (apud Steele, 1975), em 1906, concluiu que os corpúsculos descobertos por Negri representavam a reação à infecção rábica, e não um parasita, embora considerasse que os corpúsculos pudessem contê-los.

Posteriormente ficou estabelecido que essa inclusão patognomônica em célula nervosa era produzida durante a replicação do vírus da raiva no SNC. Os corpúsculos receberam o nome de corpúsculos de Negri.

A raiva é uma doença infecciosa aguda e fatal e sua principal característica morfológica é a presença dos corpúsculos de Negri, inclusões citoplasmáticas, eosinofílicas, com leve retículo basófilo, arredondadas ou ovoides. Podem aparecer em qualquer neurônio, mas são encontrados principalmente nas células de Purkinge, do cerebelo, e nas piramidais do hipocampo. São, em última análise, colônias de partículas virais visualizadas pelos métodos imunoistoquímicos. Por microscopia eletrônica, os vírus são visualizados como bastões ou em forma de bala de revólver, com aproximadamente 180 nanômetros de comprimento por 75 nanômetros de diâmetro (Dietzschold et al., 1996; Fauquet et al., 2005).

O vírus da raiva pertence à ordem Mononegavirales, família Rabdoviridade, subfamília Alpharhabdovirinae e gênero *Lyssavirus* (Dietzschold

et al., 1996; Fauquet et al., 2005; ICTV, 2020). A organização genômica do vírus consiste em um ácido ribonucleico (RNA) de fita única, sentido negativo, não segmentado. Cinco genes (3'-N-P-M-G-L-5') monocistrônicos estão relacionados a cinco proteínas virais, são elas: nucleoproteína (N) com 450 aminoácidos; fosforoproteína (P) com 297 aminoácidos; proteína matriz (M) com 202 aminoácidos; glicoproteína (G) com 524 aminoácidos e RNA-polimerase (L), com 2.142 aminoácidos (Fauquet et al., 2005). A cepa padrão Pasteur PV apresenta 11.932 nucleotídeos (Tordo et al., 1988). A cepa SAD-B19 apresenta 11.928 nucleotídeos (Conzelmann et al., 1990).

A glicoproteína é a escolhida na produção de vacinas, pois é a única das cinco proteínas virais que atravessa o envelope lipídico (transmembranário) e é responsável por estimular a produção de AcN, conferindo proteção contra a raiva (Kieny et al., 1984).

Fisicamente, sabe-se que o vírus é sensível a solventes lipídicos (éter, clorofórmio) e detergentes; é rapidamente inativado a temperaturas altas, sendo destruído a 50 °C durante 15 minutos, é sensível à luz solar; ao dessecamento; aos raios ultravioletas; ao hipoclorito de sódio; à formalina 10% e aos extremos de pH; mantém-se estável a 4 °C por dias e por anos em tecidos mantidos em glicerina tamponada a -20 °C e a -70 °C, ou indefinidamente em temperaturas mais baixas (Batista; Franco; Roehe, 2007; Rodrigues; Roehe; Kurath, 2007).

Quanto à transmissão da doença, a mordedura é a forma mais comum e mais conhecida há muitos séculos. O vírus da raiva é disseminado predominantemente pela saliva de um animal infectado, introduzida na vítima por mordedura, mas já foram confirmadas a transmissão do vírus por meio de aerossóis (Constantine, 1962, 1967), por via transmamária e transplacentária (Baer, 1975), por ingestão de leite infectado (Constantine et al., 1968) e infecção pré-natal (Steece; Calisher, 1989). A infecção após instilação intranasal do vírus da raiva em ratos foi comprovada por Atanasiu (1965). Constantine, Emmons e Woodie (1972) demonstraram que a mucosa nasal é uma potencial porta de entrada em infecção natural, via aerossóis, e porta de saída através da qual o vírus é expelido no ar. Steece e Calisher (1989) ressaltam a via respiratória como o principal meio de contágio entre os morcegos. O mecanismo sugerido para o vírus atingir o sistema nervoso, no caso de exposição por via aérea, leva em consideração que ele pode invadir o cérebro

através do neuroepitélio olfativo e do nervo olfativo em indivíduos suscetíveis (Jenson et al., 1969; Lafay et al., 1991).

A transmissão do vírus através de aerossóis foi observada apenas em abrigos fechados, habitados por milhares de morcegos, e em laboratórios. Dois casos humanos de raiva, de transmissão por via aérea acidental, foram relatados em pessoas que estiveram na caverna Frio Cave, no Texas, habitada por milhões de morcegos insetívoros *Tadarida brasiliensis* (Irons et al., 1957; Kent; Finegold, 1960; Constantine, 1962); dois casos humanos acidentais em técnicos que trabalhavam na produção de vacinas (Winkler et al., 1973; Tillotson; Axelrod; Lyman, 1977) e um surto de raiva em uma colônia de carnívoros mantida em laboratório (Winkler; Baker; Hopkins, 1972).

A possibilidade da ocorrência de uma forma abortiva não fatal e uma forma assintomática da doença, em animais naturalmente infectados, foi ressurgente nas décadas seguintes em alguns estudos. Os critérios de detecção dessas formas da doença variaram entre achados clínicos e epidemiológicos e a interpretação de resultados laboratoriais. É possível que os resultados obtidos tenham sido influenciados por limitações das técnicas laboratoriais usadas naquele momento. Muita evolução técnica foi feita na produção de reagentes mais purificados, na qualidade da leitura ótica e na padronização de linhagens de animais de laboratório, além de revisões dos métodos utilizados com alterações no modo de realização das técnicas e preparo das amostras. A técnica de imunofluorescência direta (IFD), por exemplo, amplamente utilizada para diagnóstico de raiva, foi padronizada por Goldwasser e Kissling em 1958, e modificada por Dean e Abelseth (1973) e por Kissling (1975) (Meslin; Kaplan, 1996a; Dean; Abelseth; Atanasiu, 1996).

Embora todo mamífero seja suscetível ao vírus da raiva, algumas espécies são mais suscetíveis que outras, havendo uma grande diversidade de espécies envolvidas na disseminação da infecção. Nem todo animal naturalmente ou experimentalmente exposto ao vírus morre. O contato com baixas doses do vírus em disputas entre animais, com cepas atenuadas ou variantes de baixa patogenicidade, poderia funcionar como dose imunogênica. No caso dos morcegos, o contato dos filhotes com os aerossóis em ambientes de cavernas também poderia agir como dose imunogênica, bem como a transferência de anticorpos maternos.

Durante os anos 1960 e 1970, vários estudos de infecção experimental foram realizados com raposas-vermelhas (*V. vulpes*), guaxinins (*P. lotor*) e

cangambás listrados (*M. mephitis*), os animais silvestres mais envolvidos em casos de raiva. Esses estudos tinham como objetivo determinar os sintomas, os períodos de incubação e morbidade e a suscetibilidade dessas espécies ao vírus da raiva aplicados por diferentes vias. As raposas-vermelhas se mostraram altamente suscetíveis à infecção experimental, desenvolvendo a doença com baixas doses do vírus homólogo, isolado de outras raposas, bem como quando inoculadas com o vírus da raiva isolado de cepa heteróloga (Sikes, 1962; Schmidt; Sikes, 1968; Black; Lawson, 1970; Debbie; Abelseth; Baer, 1972). Os cangambás listrados se mostraram menos suscetíveis ao vírus da raiva em comparação às raposas-vermelhas e cinzentas (*Urocyon cinereoargenteus*), sendo necessário o uso de doses maiores para o desenvolvimento da doença, tanto quando receberam inóculos de cepas homólogas ou quando receberam inóculos originários de cepas heterólogas (raposas e vírus fixo CVS [Challenge Virus Standard]). Os guaxinins se mostraram menos suscetíveis a cepas do vírus da raiva heterólogas originárias de raposas, de cangambás e a sua própria cepa. (Sikes, 1962; Kaplan, 1985; Hill; Beran, 1992).

Segundo Bell (1964), Pasteur, já em 1882, comunicava a existência de cães doentes que se recuperavam de raiva. Em estudos realizados por Bell (1964) e Bell et al. (1971), os autores defendem que a raiva não podia ser considerada uma doença uniformemente fatal; que a infecção não causava invariavelmente morte; que não se podia postular que a raiva fosse a única doença infecciosa inexoravelmente fatal e que os casos que eles relataram de sobrevivência pós-infecção poderiam ser mais frequentes do que o reporte documental apresentava.

O caso mais emblemático de estado de portador assintomático foi relatado por Veeraraghavan et al. (1967, 1968). Um cão mordeu um menino de 14 anos em novembro de 1965, o qual desenvolveu raiva 48 horas após a mordida, sem que o cão apresentasse qualquer sintoma. O cão foi mantido em quarentena no Instituto Pasteur do Sul da Índia por 37 meses e 23 dias. Durante os primeiros 32 meses, 913 amostras de saliva foram examinadas e o vírus foi isolado 14 vezes. Posteriormente mais 131 amostras de saliva foram examinadas, 14 foram positivas na IFD, mas nenhuma no teste de inoculação. O cão morreu em fevereiro de 1969, sem apresentar sintomas de raiva, e o vírus foi demonstrado no cérebro e medula espinhal na técnica IFD, mas não foi isolado do cérebro, de glândulas salivares ou da medula espinhal. Anticorpos antivírus da raiva não foram detectados em nenhum momento.

Sobre o relato de Veeraraghavan, Jackson (2013) ressaltou a falta de correlação entre o isolamento do vírus na saliva e a ausência de isolamento no SNC do cão, o que poderia ser explicado pela presença de anticorpos neutralizantes antivírus nos tecidos do SNC, mas, pelo relato, o cão era soronegativo; portanto, foi sugerida a contaminação de amostras para explicar os resultados positivos da saliva do animal. A respeito de relatos de casos de raiva humana após mordidas de cães que excretaram o vírus e permaneceram saudáveis, chamados de excretores assintomáticos crônicos, Smith et al. (1991) consideram improvável que um cão soronegativo excretasse o vírus da raiva que foi responsável pelas mortes e, portanto, a pessoa deve ter se infectado em uma exposição anterior, não documentada. As evidências experimentais mostram que um animal que permanece saudável dez dias após morder alguém não é capaz de transmitir o vírus da raiva no momento da mordida (Vaughn; Gerhardt; Newell, 1965). Esse período (10 a 15 dias) é utilizado nos serviços de observação de animais agressores, em locais de raiva controlada, dispensando a vítima de tratamento antirrábico, no caso de o animal não manifestar sintomas.

No Brasil, Nilsson (1969) fez uma revisão sobre o tema apresentando os principais estudos publicados de 1847 a 1967, nos quais cães eram tidos como portadores sãos do vírus da raiva. Ao final, ressalta os fatores limitantes que poderiam explicar as dificuldades encontradas, na prática, para evidenciar a presença de portadores sãos, entre eles, a deficiência dos métodos diagnósticos (diferença de sensibilidade entre camundongos adultos e lactentes, existência de vírus de baixa patogenicidade, material em más condições de conservação, diferença na patogenicidade de acordo com o modelo animal utilizado [cobaias ou camundongos]), a via de inoculação e a inconsistência entre as técnicas de inoculação, detecção de corpúsculos de Negri em esfregaços e exame histológico. Nilsson ressaltou que "a introdução da técnica de imunofluorescência e a sua universalização, aliada à inoculação de camundongos lactentes, conforme preconiza a OMS contribuirão decisivamente para a solução de grande número de problemas relacionados à raiva, inclusive o do portador aparentemente sadio" (ibidem).

Fekadu (1972, 1975) relatou cinco cães na Etiópia que permaneceram saudáveis por 72 meses após o primeiro isolamento do vírus em suas salivas. Fekadu, Shaddock e Baer (1981) relataram a presença do vírus da raiva na saliva de um cão experimentalmente infectado com vírus da raiva de origem

canina por mais de seis meses após sua recuperação. Murphy et al. (1980) reportaram dois casos de recuperação em gatos infectados experimentalmente. Os gatos foram sacrificados na semana 136 e apresentaram altos títulos de AcN. O vírus não foi isolado da saliva, mas foi isolado do cérebro do gato de número 2 em cultura celular e apresentou inclusões virais em neurônios. Bell et al. (1971) descreveram o caso de dois cães que se recuperaram e foram sacrificados 42 dias após a inoculação, apresentando altos títulos de AcN.

No Brasil, Côrtes e Nilsson (1975) também relataram o isolamento do vírus da raiva na saliva de cães infectados experimentalmente, via intramuscular, com cepa de morcego e observados por seis meses. Das 58 amostras de saliva analisadas, o vírus foi isolado em 5 delas, em teste feito em camundongos. A técnica de IFD também foi usada em impressões de córnea dos cães em lâminas e quatro amostras foram positivas, apenas uma coincidente com a saliva positiva. Markus, Jobim e Jobim (1969) relataram um cão experimentalmente infectado com vírus rábico fixo, cepa CVS, que se recuperou espontaneamente da doença, sem sequelas, com altos títulos de anticorpos neutralizantes no soro e no cérebro. Os testes de imunofluorescência e inoculação em camundongos não detectaram antígeno rábico em vários órgãos examinados.

Para morcegos, estudos realizados na década de 1930 estabeleceram as formas de manifestação do vírus da raiva nesses animais como furiosa ou paralítica. Alguns pesquisadores relataram o estado de portador assintomático, no qual o morcego, quando experimentalmente infectado, podia transmitir continuamente o vírus na saliva por diversos meses sem manifestar qualquer anormalidade, e a ocorrência da forma furiosa da raiva, seguida de recuperação (Hurst; Pawan, 1932; Queiroz Lima, 1934; Torres; Queiroz Lima, 1935, 1936; Pawan, 1936).

O estado de portador assintomático e a forma furiosa seguida de recuperação não foi confirmada por Moreno e Baer (1980). Em seus experimentos com morcegos hematófagos, os autores não observaram qualquer animal que adoecesse e morresse excretando vírus na saliva como portador, qualquer animal que adoecesse e se recuperasse da doença e nenhum animal que excretasse vírus na saliva e permanecesse saudável. A replicação dos experimentos das décadas de 1930 a 1960, usando as técnicas laboratoriais atuais, com maior sensibilidade e especificidade, não têm reproduzido os resultados

iniciais (Messenger; Rupprecht; Smith, 2003). Entretanto, a ausência de sintomas em morcegos experimentalmente e naturalmente infectados continuou a ser relatada (Sétien et al., 1998; Rodrigues; Tamayo, 2000).

Segundo Messenger, Rupprecht e Smith (2003), nos Estados Unidos, no caso de pequenos morcegos insetívoros, a mordida desses animais pode não ser reconhecida, devido ao tamanho insignificante da lesão, que pode passar despercebida. A ausência de histórico de mordida poderia explicar as mortes crípticas de raiva humana associadas a esses morcegos.

Lu, Zhu e Wu (2018) apresentam revisão dos casos de transplantes de órgãos de doadores vítimas de raiva, com diagnostico feito *post mortem*. São relatadas 32 ocorrências em oito países, entre 1978 e 2017 (Estados Unidos, França, Tailândia, Índia, Irã, Alemanha, China e Kuwait). Em 8 casos, os pacientes sobreviveram após receberem profilaxia pós-exposição: 5 de transplantados de córneas, 1 de fígado, 1 de rim e 1 de coração. Um paciente que recebeu transplante de fígado sobreviveu, sem receber o tratamento pós-exposição. Em 20 casos, a raiva nos receptores foi confirmada por diagnóstico, em 1 caso, não foi feito o diagnóstico de raiva no receptor (Kuwait) e em 2 casos, a morte não foi relacionada à raiva (Estados Unidos e China). Na sequência, são detalhados os casos relatados entre 2004 e 2017.

Nos Estados Unidos, em maio de 2004, três receptores de fígado e rins de um mesmo doador morreram de raiva no período de trinta dias após o transplante. Um paciente que recebeu um segmento das artérias ilíacas usadas para reconstrução vascular também morreu. O doador dos órgãos havia referido mordida por um morcego (Srinivasan et al., 2005; Bronnert et al., 2007).

Na Alemanha, em 2005, 6 pacientes receberam órgãos de um doador que morreu em 2004; os 3 receptores (1 do pulmão, 1 de um rim e 1 do pâncreas e um rim), morreram seis semanas após o transplante. O vírus da raiva foi confirmado no doador e nos três receptores. Dois receptores das córneas desse doador foram submetidos a tratamento pós-exposição ativo e passivo e sobreviveram. As córneas foram explantadas e os exames laboratoriais não detectaram o vírus. O receptor do fígado sobreviveu sem tratamento pós-exposição (Hellenbrand et al., 2005; Lu; Zhu; Wu, 2018).

Em 2013, nos Estados Unidos, um receptor de rim morreu de raiva dezoito meses após o transplante. A investigação detectou raiva no tecido cerebral do doador e a variante viral foi associada a guaxinins (*P. lotor*). Os três outros receptores de órgãos (rins e coração) do mesmo doador

permaneceram assintomáticos. O paciente que recebeu o coração morreu de infecção no pulmão, não relacionada à raiva. Anticorpos contra a raiva só foram detectados no sangue dos receptores após o tratamento pós-exposição (Vora et al., 2013).

Na China, em 2015, um menino de 6 anos que morreu de encefalite de causa desconhecida teve os rins transplantados em dois receptores que morreram de raiva oitenta dias após o transplante. Dois outros pacientes que receberam as córneas do mesmo menino sobreviveram após receberem tratamento pós-exposição. Os dois sobreviventes não tinham vacinação anterior e não tinham histórico de mordidas por animais. O corpo do doador foi incinerado (Zhou et al., 2016a). Também na China, os rins e o fígado de um paciente que morreu de raiva, sem diagnóstico, foram transplantados em dezembro de 2015 em três receptores; os dois que receberam os rins morreram de raiva e o paciente que recebeu o fígado teve pneumonia e morreu de falência múltipla de órgãos, sem sintomas de raiva 39 dias após o transplante (Chen et al., 2017).

Elsiesy et al. (2016) e Saeed e Al-Mousawi (2017) relatam que, em 2014, um homem de 28 anos, residente no Kuwait, morreu dois meses após ser mordido por um cachorro na Índia. Seus rins foram doados para transplante. A morte dos dois receptores dos rins desse doador desencadeou uma investigação que determinou que a raiva foi a causa das mortes. Dois pacientes que haviam recebido as córneas não apresentavam sintomas, mas tiveram as córneas retiradas e receberam tratamento pós-exposição. O diagnóstico de raiva no doador foi confirmado por RT-PCR nas córneas explantadas. O fígado e o coração desse doador foram transplantados na Arábia Saudita. O receptor do coração morreu com sintomas neuropsiquiátricos prodrômicos, e o receptor do fígado com diagnóstico confirmado de raiva. Essas duas ocorrências não são citadas na revisão de Lu, Zhu e Wu (2018), o que eleva o total de ocorrências de transplantes de órgãos de vítimas de raiva para 34 e o número de países com registro de ocorrências para nove, no período de 1978 e 2017.

3
História da raiva em morcegos

3.1 Os morcegos

3.1.1 Distribuição, diversidade e importância

Os morcegos são, entre os mamíferos, os animais mais amplamente distribuídos no planeta. Habitam a maioria das regiões temperadas e tropicais do mundo, não sendo encontrados apenas nas regiões polares e ilhas muito afastadas do continente, de temperaturas mais frias. São divididos em 18 famílias, 202 gêneros e mais de 1.300 espécies. O número de espécies de morcegos é excedido apenas pelo número de espécies de roedores (ordem Rodentia) que, com pouco mais de 2 mil espécies, representam 22% de todas as espécies de mamíferos, enquanto os morcegos representam 20,7%. (Fenton; Simmons, 2014).

Morcegos pertencem à ordem Chiroptera (*chiro* = mão; *ptera* = asa), cuja principal característica é reunir os únicos mamíferos com a habilidade de voar. Tradicionalmente a ordem Chiroptera é dividida em duas subordens, a Megachiroptera e a Microchiroptera. Os Megachiroptera são conhecidos como morcegos frugívoros do Velho Mundo e ocorrem na África, no sudeste da Ásia, na Austrália, em Samoa e nas Ilhas Carolinas. Possuem uma única família: Pteropodidae, com 42 gêneros e 186 espécies (King; Haagsma; Kappeler, 2004; Wilson; Reeder, 2005), que podem atingir 1,70 metro de envergadura e 1,5 quilograma de massa, e são conhecidas popularmente como "raposas voadoras". Nessa subordem, existem espécies menores que se caracterizam por possuir olhos bem desenvolvidos e não utilizar a

ecolocalização, e os morcegos do gênero *Rousettus*, que emitem cliques (estalos) com função similar (Taddei, 1996).

Os Microchiroptera são cosmopolitas. A subordem é composta por 17 famílias com 157 gêneros abrangendo 930 espécies (Wilson; Reeder, 2005). A maioria das espécies são pequenas, a menor pesando 3 gramas, com envergadura de 15 centímetros (*Euripteros horrens*), e a maior com aproximadamente 200 gramas e envergadura de 80 centímetros (*Vampyrum spectrum*). A cor da pelagem vai de pardo a castanho dourado-avermelhado, branco-amarelado, cinza e preto. São dotados de um sofisticado sistema de ecolocalização (também chamado biossonar), por meio do qual emitem sons ultrassônicos que, ao incidirem no objeto, voltam na forma de ecos que são captados pelo morcego, oferecendo informações sobre a forma e a velocidade relativa do objeto (Taddei, 1996; Reis et al., 2007).

A ordem Chiroptera possui uma das dietas mais diversificadas entre todos os mamíferos. Os morcegos, segundo sua dieta principal, podem ser predominantemente: insetívoros, que se alimentam de insetos; frugívoros, de frutos; nectarívoros, de néctar; polinívoros, de pólen; fitófagos, que têm os hábitos alimentares nectarívoro e frugívoro; piscívoros, que se alimentam tanto de alevinos de água doce e salgada como de artrópodes aquáticos e terrestres; onívoros, que são adaptados a vários hábitos alimentares; carnívoros, que se alimentam de anfíbios, pequenos roedores, aves, répteis, grandes insetos e outros morcegos, tendo sido também relatados se alimentarem de artrópodes e eventualmente de frutos; e os hematófagos, que se alimentam absorvendo sangue de diferentes espécies animais, inclusive do homem (Fenton et al., 1992; Reis et al., 2007; Uieda et al., 2007).

Estudos filogenéticos separam os morcegos em duas novas subordens. Yinochiroptera, abrangendo espécies com pré-maxilares removíveis ou ausentes, e Yangochiroptera, com espécies cujos pré-maxilares encontram-se fundidos (Jones; Teeling, 2006).

A lista de morcegos no Brasil, conforme reconhecido pelo Comitê de Morcegos Brasileiros da Sociedade Brasileira para o Estudo de Quirópteros (SBEQ), atualizada em setembro de 2020, consta de 181 espécies pertencentes a 68 gêneros e nove famílias. O comitê também publicou a lista de registros duvidosos (9 espécies) e a lista de 15 espécies com registros errôneos (SBEQ, 2020). A ordem Chiroptera abriga cerca de 24,8% de todas as espécies de mamíferos conhecidas no país (Paglia et al., 2012). O Brasil

é o segundo país com maior número de espécies nesta ordem, abrigando aproximadamente 14% do total mundial, atrás apenas da Colômbia (Fenton; Simmons, 2014). No entanto, este total seguramente está subestimado e tem aumentado continuamente com a realização de estudos em regiões pouco inventariadas, em especial, biomas como a Caatinga e o Cerrado (Bernard; Aguiar; Machado, 2011). Em 1863, eram conhecidas apenas 39 espécies de morcegos no Brasil (Wucherer, 1863).

Estudos têm demonstrado o papel ecológico dos morcegos e sua importância para o equilíbrio do meio ambiente. Os morcegos podem ser os principais polinizadores de até mil espécies de plantas nos trópicos, incluindo muitas de importância socioeconômica. Seu papel na dispersão de grande variedade de sementes por longas distâncias, como polinizadores de plantas e na regeneração de florestas neotropicais, já está estabelecido na literatura. Frutas populares no Brasil como banana, jambo, abacate, pequi, goiaba, manga, jaca, jurubeba, abio, sapoti, araticum, gabiroba, jabuticaba, pitaia e várias palmeiras, entre muitas outras, têm suas flores polinizadas por morcegos (Ruschi, 1951; Fleming; Sosa, 1994; Reis, et al., 2007; Kunz et al., 2011; Aguiar; Bernard; Machado, 2014; Tremlett et al., 2019).

O estudo de Ratto et al. (2018) mostrou que quando morcegos polinívoros e nectarívoros eram impedidos de fazer a polinização, a produção de frutos e sementes diminuía 83%, uma vez que as plantas polinizadas por morcegos mostraram baixo sucesso reprodutivo na ausência deles. No México, Tremlett et al. (2019) mostraram que, na ausência de polinização por morcegos nectarívoros, quando polinizada por outros animais (pássaros e insetos), a pitaia (*S. queretaroensis*), por exemplo, tinha o rendimento do seu cultivo diminuído em 35%; os frutos se apresentavam 46% mais leves e 13% menos doces, reduzindo o valor econômico, pois o tamanho determina o preço de mercado.

Morcegos são importantes polinizadores de muitas espécies de cactos selvagens (Cactaceae) nos neotrópicos, que desempenham papéis ecológicos fundamentais ao fornecer nutrientes, água e recursos estruturais para muitas espécies animais (Fleming; Valiente-Banuet, 2002; Kunz et al., 2011). Um declínio nas populações de morcegos resultaria em declínio correspondente em cactos colunares e teria efeitos catastróficos em cascata segundo Tremlett et al. (2019).

O morcego insetívoro é considerado por muitos autores como o principal controlador da população de artrópodes, insetos e pragas de importância

médica e agrícola. Consomem uma grande variedade de artrópodes, alguns dos quais são considerados importantes pragas agrícolas em todo o mundo. Dado que esses morcegos consomem de 30% a 100% do seu peso corporal em presas todas as noites, seu potencial para aumentar significativamente a produtividade agrícola é alto. Estima-se que este serviço de controle de pragas valha bilhões de dólares para a agricultura em todo o mundo, diminuindo os danos às colheitas e aumentando o rendimento (Cleveland et al., 2006; Kunz et al., 2011; Boyles et al., 2011; McCracken et al., 2012; Maine; Boyles, 2015).

Os morcegos insetívoros são capazes de ajustar sua atividade predatória em relação à abundância de presas. O morcego *Tadarida brasiliensis* rastreia e consome grandes populações de lepidópteros do gênero *Helicoverpa sp* (lagarta de algodão ou mariposa do milho) em culturas de algodão e milho na América do Norte e pode esgotar as populações locais desses insetos-pragas dentro de uma estação de crescimento (Federico et al., 2008; Gonsalves et al., 2013a/b; Krauel et al., 2018).

Os morcegos piscívoros são considerados controladores da população de peixes e artrópodes (Reis et al., 2007; Kunz et al., 2011).

O guano (fezes) produzido por morcegos tem valor como fertilizante por ser rico em nitrogênio, tanto no ambiente natural quanto para a agricultura, e é usado como matéria-prima para a fabricação de sabão, combustível e até mesmo como antibiótico. O guano também é a base da cadeia alimentar em ambiente cavernícola (cadeia detritívora), permitindo a sobrevivência de grande número de espécies parasitas que, por sua vez, servem de alimento para animais de outros níveis da cadeia (Aguiar; Taddei, 1995; Wilson, 1997).

Quanto ao morcego hematófago, há várias décadas sua saliva tem sido estudada pelo potencial farmacológico dos componentes do anticoagulante glicoproteico chamado de draculina. A saliva do morcego *D. rotundus* tem sido estudada em detalhes por ser a espécie mais abundante. Bier (1932) demonstrou pela primeira vez a função anticoagulante e fibrinolítica da saliva do morcego hematófago. Além da draculina, sua saliva conta ainda com o ativador de plasminogênio Bat-PA ou DSPA (Desmodus Salivary Plasminogen Activator), um potente inibidor de agregação plaquetária, como foi demonstrado por Hawkey (1966, 1967). O fato de induzir lise apenas na presença de fibrina foi relatado por Cartwright (1974). A atividade do

ativador de plasminogênio é aumentada 45 mil vezes na presença de fibrina, o que pode ser interessante, segundo Gardell et al. (1989), para a terapia fibrinolítica em casos de trombose. Gardell et al. (1989) e Krätzschmar et al. (1991) clonaram e caracterizaram o ativador de plasminogênio, cuja molécula existe como quatro variantes distintas que exibem diferentes efeitos farmacocinéticos e propriedades bioquímicas (Bringmann et al.,1995).

O número de acesso do ativador de plasminogênio, chamado de desmoteplase, no Drug Bank é DB04925. A desmoteplase é descrita como um novo agente trombolítico com função fisiológica de geração de proteólise, localizada no contexto de remodelação de tecidos, cicatrização de feridas e plasticidade neuronal. A desmoteplase é a única proteína que foi totalmente caracterizada e explorada para tratamento em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Não há dúvidas de que outras substâncias únicas ainda podem ser descobertas na saliva do morcego *D. rotundus* que possam oferecer novas oportunidades para a pesquisa básica e um potencial desenvolvimento terapêutico (Medcalf, 2012). A desmoteplase intravenosa está associada a uma eficácia de reperfusão e um perfil favorável de segurança e eficácia no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico (Li et al., 2017).

Diversos autores consideram que os morcegos são indicadores ambientais da qualidade do ecossistema. Sua presença ou ausência auxilia a classificação do grau de degradação de florestas. Citamos alguns exemplos: segundo Castro-Luna, Sosa e Castillo-Campos (2007), o gênero *Artibeus* é indicador de florestas já formadas, estabelecidas ou antigas, enquanto a presença da espécie nectarívora *Sturnira lilium* é indicadora de floresta secundária. A espécie frugívora *Rhinophylla pumilio é* considerada espécie bioindicadora de áreas degradadas (Wilson; Ascorra; Solari, 1996) e a espécie *Sturnira tildae* é associada a sub-bosque de áreas florestais (Reis et al., 2007).

Sanderson et al. (2003) analisaram a acuidade auditiva do ouvido interno dos morcegos, demonstrando seu desempenho único no processamento dos chamados atrasos finos (ecos que tremem em atraso), que resulta em uma capacidade inigualável de detectar mudanças extremamente pequenas. Carrer e Bruzzone (2017) ressaltam a notável capacidade dos morcegos de discriminar uma presa como, por exemplo, um inseto de voo rápido se deslocando de uma folhagem ao vento, empregando efetivamente seu biossonar aperfeiçoado em milhões de anos de evolução. A analogia impressionante entre as características do sonar do morcego e do sonar de radar levou ao

desenvolvimento de propostas de adaptação da capacidade única de discriminação dos morcegos no som do radar desenvolvido pelo homem, criando um modelo de detecção de desvios. A estratégia bioinspirada provou sua eficácia em dados experimentais do planeta Marte e abre caminho para uma nova geração de radares que facilitam a interpretação de dados por cientistas planetários.

Como apresentado, a importância ecológica dos morcegos está bem estudada, e novos estudos devem aprofundar aspectos ainda não contemplados; entretanto, alguns dos mitos e lendas sobre esses animais persistem, sem que seja possível determinar sua origem. Alguns deles são apresentados nos tópicos 3.2.1 e 3.2.2 sobre os relatos de morcegos no período anterior à colonização luso-hispânica nas Américas, mostrando que muito antes das lendas sobre vampiros, imortalizadas no cinema pelo Conde Drácula, os morcegos já eram citados em textos históricos. Como exemplo, no texto bíblico do Deuteronômio 15:18,[1] os morcegos são denominados como sujos e impuros, mas muitos outros animais são citados nessa condição nessa passagem bíblica (Google Play Livros, 1858).

Em 1584, foi impressa a obra *História Natural dos Animais*, de Aristóteles, traduzida do latim por Giulio Cesare Scaligero, filósofo e médico italiano, acrescida de seus comentários (apud Google Play Livros, 1858). O descritivo sobre os morcegos fornece um retrato do desconhecimento sobre esses animais e de como os morcegos suscitavam verdadeiro fascínio:

> [...] verdadeiramente esse é um animal de formidável conformação: um bípede, um quadrúpede que não anda com os pés, não voa com penas, vê sem luz, tem luz fora da luz, cego na luz, na luz carece de luz, ave de dentes, sem bico, tem leite e leva consigo as crias no voo.

O livro *Scripture quadrupeds*, de 1858, que descreve os animais mencionados na Bíblia, demonstra a longevidade da errônea associação dos morcegos com os roedores. Os morcegos são descritos como:

---

1 Quinto livro da Torá, a primeira seção da Bíblia hebraica e parte do Antigo Testamento da Bíblia cristã. Deuteronômio – Wikipédia, a enciclopédia livre (wikipedia.org).

> [...] uma das criaturas mais curiosas, combinando as qualidades de um animal e de um pássaro. Pertence apenas à primeira classe, sendo, na verdade, uma espécie de camundongo com uma teia entre as pernas que atende ao propósito das asas. (ibidem)

Ainda hoje, uma pesquisa na internet oferece informações incorretas e fantasiosas sobre os morcegos como, por exemplo, uma postagem que circula na rede desde 2019, que afirma que o personagem Batman foi inspirado no deus maia Camazotz, incluindo a imagem de uma escultura de um homem com cabeça de morcego. Embora Camazotz realmente seja um deus da mitologia maia e seja representado por um morcego (tópico 3.2.1), a escultura denominada de Batman ancestral foi criada por um estúdio para uma exposição em comemoração aos 75 anos de criação do personagem (Lopes, 2019).

3.1.2 Os registros arqueológicos

Os registros de fósseis de morcegos nas Américas correspondem ao período Pleistoceno, entre 2,5 milhões e 11,7 mil anos atrás. Três espécies extintas de morcegos do gênero *Desmodus* já foram descritas: o *D. stocki*, com o primeiro relato feito no Texas (Estados Unidos) e a descrição como espécie feita no México; o *D. archaeodaptes,* inicialmente denominado *D. magnus,* descrito a partir de um achado na Flórida (Estados Unidos) e o *D. draculae,* primeiro achado na América do Sul, em cavernas de Montaguas, na Venezuela (Morgan; Linares; Ray, 1988; Trajano; De Vivo, 1991).

O primeiro registro de fósseis de morcegos no Brasil foi feito em 1840, pelo naturalista Peter W. Lund (apud Czaplewski; Cartelle, 1998), que listou várias espécies encontradas no Vale do Rio das Velhas em Minas Gerais. Essa lista não incluía morcegos hematófagos. Posteriormente, Morgan, Linares e Ray (1988) descreveram dois esqueletos parciais de *D. draculae* encontrados em cavernas de Montaguas, na Venezuela. Os restos subfósseis demonstraram que o tamanho desse morcego era 25% a 30% maior que o tamanho de um morcego *D. rotundus* e era o maior entre as três espécies de *Desmodus* extintas, por isso foi nomeado de morcego-vampiro-gigante. Em 1985, foi encontrado, em São Paulo (Brasil), um esqueleto parcial de

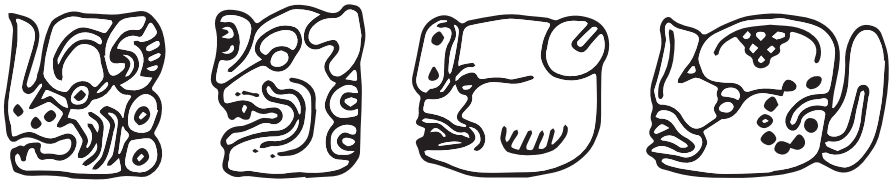
D. draculae (Trajano; De Vivo, 1991). Na Bahia (Brasil), foram reportadas 12 espécies fósseis de morcegos encontradas em cavernas, entre elas, dois crânios de *D. draculae*; um deles estava em associação com um crânio de uma espécie de cavalo extinta. Também na Bahia, foram feitos registros fósseis de *D. rotundus*; em um deles o crânio do morcego estava no coprólito (fezes fossilizadas) de uma espécie de preguiça extinta (*Nothrotherium maquinense*), com datação, por radiocarbono, de 12.200 anos (Czaplewski; Cartelle, 1998).

O registro fóssil mais antigo para a ordem Quiróptera no Brasil corresponde a um esqueleto quase completo de um molossídeo encontrado na formação Tremembé, Bacia de Taubaté (SP), identificado e descrito por Paula Couto, em 1956 (apud Ribeiro, 2010) como *Tadarida faustoi*. Em 1984, o exemplar foi reclassificado por Legendre (apud Ribeiro, 2010) como *Mormopterus (Neomops) faustoi*. Esse registro corresponde ao molossídeo mais antigo para a América do Sul. A idade desses sedimentos é incerta, mas deve oscilar entre o Oligoceno Superior e o Mioceno Inferior no período Terciário, entre 23 e 33 milhões de anos atrás (Ribeiro, 2010).

A presença humana no território brasileiro e sua interação com os animais é registrada pela Arqueologia e remonta a milhares de anos. Os índios pré-históricos deixaram suas marcas em pinturas e gravuras que compõem a arte rupestre. Presente em todo o Brasil, só na Serra da Capivara (PI) são 1.335 sítios arqueológicos, a maioria representando humanos interagindo entre si ou com animais (Pivetta, 2004; Justamand; Oliveira; Queiroz, 2020). Da arte rupestre, destacamos três achados: o primeiro na Toca do Estevo III, na Serra da Capivara, é uma cena de caçada e mostra cinco homens armados com arcos e flechas encurralando um animal que parece ser um cervídeo. O segundo, no mesmo local, é a pintura de uma onça branca com 118 centímetros de comprimento e 60 centímetros de largura. Além do felino, foram representados no mesmo local muitos cervídeos em tamanho bem menor. O terceiro achado foi encontrado a cerca de 80 quilômetros, na Toca do Enoque, na Serra das Confusões; além das pinturas nas paredes, uma escavação no solo do abrigo revelou um local de sepultamento múltiplo com dezessete indivíduos, a maioria crianças. Quase todos os esqueletos humanos exibiam adornos, ornamentos feitos de matéria dura animal ou vegetal. Colares feitos com dentes perfurados de felinos (onça-pintada, onça-parda e jaguatirica) ou de canídeos (cerca de 600 caninos de cachorro do mato, o *C. thous*); 145 pingentes de metatarsos de cervídeos (*Mazama gouazoubira*); alguns ossos

rádios de grandes aves; placas feitas com cascos de tartarugas; colares de contas vegetais ou de gastrópodes *Megalobulimus* (caracóis gigantes); cascos de tatu incrustrados em placas na argila e mandíbulas de caititu e de ouriço (Cavalcante, 2012). Não foi possível a datação dos resquícios humanos pelo método de carbono-14; no entanto, a datação de carvões próximos apontou uma idade aproximada de 6.200 anos (Pivetta, 2009).

Os achados arqueológicos das culturas anteriores à colonização luso-hispânica apresentam inúmeras representações de morcegos. A Figura 3.1, referente à civilização maia, apresenta quatro hieróglifos classificados pelo arqueólogo John Eric S. Thompson. Os glifos simbolizam a cabeça de um morcego. Thompson deu quatro variantes para estes glifos e chamou a atenção para a presença de um nariz avantajado neles. O nariz avantajado representaria a folha nasal dos morcegos da família Phyllostomidae. As diferenças nas características entre as espécies dessa família, retratadas em algumas cerâmicas com desenhos do signo de morcego, mostram variações na representação da cabeça, diferenças entre o nariz e o elemento folha; ainda assim, todos, mostram claramente as orelhas e os dentes do morcego (Pitta et al., 2021).

Figura 3.1 – Hieróglifos da civilização maia representando morcegos

Fonte: Pitta et al. (2021)

3.1.3 O morcego hematófago *Desmodus rotundus*

Sofisticado sistema de voo,
Período gestacional longo,
Cuidado materno prolongado,
Se alimenta em qualquer mamífero,
sem provocar morte ou dor,
Permanece a maior parte do tempo de cabeça para baixo,
Entre os morcegos é o único que além de voar, anda e salta,
Entram em estado de torpor, poupam energia,
Um animal robusto e vigoroso,
Alguns veem apenas um animal feio...
Alguns enxergam um animal magnífico...

(Almeida, 2003)

As únicas três espécies de morcegos que se alimentam exclusivamente de sangue de homeotermos são *Desmodus rotundus* (E. Geoffroy, 1810), *Diaemus youngi* (Jentink, 1893) e *Diphylla ecaudata* (Spix, 1823). O *D. rotundus* está presente desde o norte do México até o norte da Argentina e é o morcego mais estudado entre os hematófagos, pelo envolvimento nas epidemias de raiva entre os herbívoros, pois se alimenta preferencialmente em mamíferos. O morcego hematófago *D. youngi*, embora também tenha ampla distribuição, é considerado localmente mais raro, havendo uma deficiência de estudos populacionais, ecológicos e biológicos sobre essa espécie que se alimenta preferencialmente em aves. O morcego hematófago *D. ecaudata,* que também se alimenta preferencialmente em aves, tem distribuição mais restrita que os dois anteriores, com registros de ocorrência no México, na América Central e no Brasil e apenas um registro para o sul dos Estados Unidos (Reis et al., 2007).

Taxonomicamente pertencem à família Phillostomidae, subfamília Desmodontinae, cujas características principais são a ausência da folha nasal, substituída por um apêndice nasal discoide em forma de ferradura, o lábio inferior sulcado e os dentes incisivos superiores bem desenvolvidos (Taddei, 1983; Vizotto; Taddei, 1973).

Desde a descrição do *D. rotundus* (E. Geoffroy, 1810), oito descritivos adicionais podem ser encontrados na literatura; entretanto, essas descrições foram todas listadas como sinônimos por Cabrera (1958, apud Martins;

Hubbe, 2012). Duas subespécies são citadas com alguma frequência, com distribuição geográfica específica, o *D. r. rotundus* (Trindade e Tobago, Colômbia, Venezuela, Guianas, Equador, Peru, Brasil, Bolívia, Paraguai, Argentina, Uruguai e área central do Chile) e o *D. r. murinus* (Mexico, América Central, norte e oeste da Colômbia, e encostas andinas no Equador e Peru). Koopmann (1958, apud Martins; Hubbe, 2012), em estudo de revisão da espécie, embora reconheça uma considerável variação morfológica na espécie, propôs que essa variação não é suficiente para atribuir o status de subespécie a qualquer população geográfica de *D. rotundus*.

A distribuição geográfica do morcego *D. rotundus* é ampla e inclui 22 países da América Latina (Rocha, 2021), porém é limitada por temperaturas muito baixas e, por essa razão, não habitam a América do Norte, e o sul da Argentina e do Chile. Neuweiler (2000), considerando que o valor nutricional do sangue de mamíferos consiste em 22% de proteínas, 1% de carboidrato, 0,6% de gordura e 75% de água, mostrou que a energia obtida a cada grama de sangue consumido seria de cerca de 5,6 kJ; dessa forma, em uma temperatura ambiente de 22 ºC, um *D. rotundus* de 42 gramas de massa precisaria de 107,5 kJ por dia e, para obter essa energia, necessitaria de 19 gramas de sangue a cada dia. Em uma temperatura ambiente de 32 ºC, a quantidade de energia requerida seria 25% menor. Temperaturas abaixo de 15º C também não são favoráveis ao morcego *D. rotundus,* em razão do mecanismo de termorregulação que requer mais energia do que ele pode consumir em uma noite. Essa espécie também prefere locais com menos de 45% de umidade. Considerando essas características, os estudos de Mistry e Moreno-Valdez (2008) e Lee, Papeş e Van den Bussche (2012), utilizando um modelo que analisa as mudanças climáticas globais, em especial a temperatura e a precipitação, considerando para cada uma dessas variáveis os valores máximos e mínimos e as médias anuais e sazonais de uma série histórica, concluíram que a distribuição geográfica da população de morcegos *D. rotundus* tende a se ampliar e pode chegar a locais onde sua presença nunca havia sido registrada anteriormente como, por exemplo, o sul da baixa California e a Flórida, nos Estados Unidos.

O morcego *D. rotundus* é a maior espécie entre as três espécies de morcegos hematófagos, com 35 a 40 centímetros de envergadura e 25 a 50 gramas de massa. É a espécie que forma maiores colônias, com 10 a 50 indivíduos, mas não são raras colônias com número superior a 100 indivíduos. Em casos

de oferta abundante de alimento e condições favoráveis de sobrevivência já foram registradas colônias de 2 a 3 mil indivíduos no Brasil e no México. Não são abundantes em áreas de florestas preservadas ou outros habitats não alterados, pela maior dificuldade de obter alimento em mamíferos silvestres, de menor porte, e pela ausência de grandes presas. Nas colônias ocorre interação social com formação de haréns com 10 a 12 fêmeas para um macho dominante. Machos adultos satélites, expulsos da colônia pelo macho dominante, podem permanecem próximos à colônia natal esperando pela morte do macho alfa ou por uma oportunidade para acasalamento com as fêmeas, ou podem formar uma nova colônia, contribuindo dessa forma para a disseminação do vírus da raiva para novas áreas. A hierarquia social na colônia é estabelecida por interações ritualizadas e intimidatórias entre os machos (Uieda, 1994; Wilkinson, 1985a, 1985b; Ferrari, 2015).

As fêmeas dominam a estrutura organizacional dos abrigos, estabelecendo associações de longa duração, e são fiéis ao abrigo e não ao macho dominante. Wilkinson (1985b) mostrou que 46% dos filhotes não são filhos dos machos em posição de topo na colônia. As fêmeas apresentam comportamento recíproco altruístico com a divisão de alimento por regurgitação de parte do sangue ingerido, para outra fêmea que não se alimentou (Uieda et al., 1996; Wilkinson, 1985a; Winsatt, 1970).

Os morcegos *D. rotundus* são poliestros, podendo se reproduzir em qualquer época do ano. As fêmeas parem um filhote a cada gestação, com período de sete meses. Os cuidados maternos com o filhote são prolongados, duram cerca de um ano. O filhote recebe aleitamento, cuidados com higiene corporal, proteção materna, regurgitação de sangue a partir dos 6 meses e forrageamento conjunto. Alcançam a maturidade sexual aos 9 ou 10 meses após o nascimento (Wilkinson, 1985a, 1985b). Os morcegos hematófagos apresentam alta longevidade, com relatos de sobrevivência de 19 anos em cativeiro e mais de 10 anos na natureza (Wilkinson, 1988).

A mordida alimentar do morcego *D. rotundus* tem sido definida como furtiva e leve, e a aproximação da vítima, como cautelosa. Em 1925, Beebe (apud Winsatt, 1970) fez um relato da estratégia de aproximação e da sua experiência quando mordido por esse morcego:

> [...] de vez em quando, um pequeno corpo tocava o lençol por um instante e então uma leve batida, um vampiro pousava... respirei o mais silenciosamente

> que pude.... por muito tempo não houve movimento... lentamente, ele avançou um pouco e quase não senti os pés e os polegares enquanto ele se arrastava. Se eu estivesse dormindo, não teria acordado, ele subiu pelo meu antebraço e parou ao lado do meu cotovelo.

A maioria das mordidas alimentares infligidas a humanos ocorrem nas extremidades dos pés, braços, nariz e orelhas. A mordida é feita com um único ferimento, de formato circular ou elíptico, de 3 a 6 milímetros, com a retirada de um pedaço de pele feita pelos dentes incisivos superiores. A mordida alimentar é, aparentemente, indolor, considerando a pouca ou nenhuma reação demonstrada pelas vítimas. A alimentação dura em média 25 minutos, com 15 a 20 mililitros de sangue ingeridos, porém podem consumir uma quantidade igual ou maior que seu peso corporal. Não acumulam grandes reservas de energia, considerando a composição sanguínea que apresenta baixa quantidade de proteínas, em média, 22%, com pouca variação entre as espécies da qual se alimenta, sendo necessário obter alimento praticamente todos os dias (Neuweiler, 2000; Uieda, 1994; Winsatt, 1970).

Segundo Ditmars e Greenhall (1935, apud Clarck; Dunn, 1932), Charles Darwin teria sido o primeiro pesquisador a observar e descrever com clareza o ato de "sanguivoria" do morcego *D. rotundus.* Até então, a ideia prevalente era de que este morcego se alimentava sugando o sangue. Os mesmos autores relatam que os estudos de Clarck e Dunn (1932) foram definitivos para estabelecer que durante a alimentação o "morcego lambe o sangue, mal tocando nos tecidos".

3.2 Os morcegos e a raiva

Os morcegos podem atuar como hospedeiros de uma grande variedade de vírus, ainda pouco estudados (O'Shea et al., 2014; Wibbelt et al., 2010). A maioria desses vírus que usam o organismo do morcego como reservatório não causam nenhuma enfermidade aos morcegos, sendo eles geralmente assintomáticos. Entre os vírus que se albergam no organismo dos morcegos causando-lhes enfermidade, o mais estudado e que causa danos econômicos é o vírus da raiva.

A raiva transmitida aos animais de produção é a única doença transmitida por morcegos conhecida por ter importância econômica substancial (King; Haagsma; Kappeler, 2004). Ao contrário da maioria dos outros vírus, o da raiva causa no morcego sintomas idênticos aos observados nos seres humanos e em outros animais mamíferos, sendo, portanto, o morcego também uma vítima da doença.

Embora o papel do morcego na epidemiologia da raiva e o ciclo aéreo da doença só tenham se estabelecido a partir do início do século XX, com os estudos sobre a epidemia de Biguaçu (detalhada no tópico 3.2.3.1), um interessante e enigmático relato, considerando a época, foi feito pelo médico persa Mohammad Zakaria-ye Razi, conhecido como Rhazes, que viveu entre os anos de 865 a 925: "quem comer a língua ou o coração de um morcego, fugirá da água e morrerá e será tratado do mesmo modo que uma pessoa é tratada de uma mordida de um cão raivoso" (Aldrovandi, 1599 apud Constantine, 2009).

A coexistência pacífica e harmoniosa entre os seres humanos e os morcegos é em muito dificultada por lendas, crenças e mitos perpetuados ao longo de séculos envolvendo os morcegos hematófagos, principalmente o *D. rotundus*, e que atingem indiretamente todas as espécies de morcegos, independentemente do hábito alimentar, comportamento e importância ecológica (alguns desses mitos e lendas são apresentados nos tópicos 3.1, 3.2.1 e 3.2.2). Pode-se imaginar o impacto que os colonizadores europeus tiveram ao chegar à América do Sul e Central e entrar em contato com um morcego que se alimentava do sangue de animais e pessoas, uma vez que os morcegos hematófagos habitavam apenas o Novo Mundo.

3.2.1 Os primeiros relatos na América Luso-Hispânica

Todos os povos que viviam nas Américas Central e do Sul, anteriormente ao domínio luso-hispânico, deixaram representações de morcegos. A importância dos morcegos para as culturas pré-luso-hispânicas é evidente pela grande quantidade de objetos que apresentam representações desses animais: urnas, vasos, potes, estatuetas, máscaras, manuscritos, pergaminhos em pele de animais, templos, artefatos em jade, entre outros. Para essas culturas ameríndias, os morcegos representavam vida longa, fortuna,

fertilidade; eram mensageiros do céu, da terra e do submundo por serem habitantes de cavernas ou do interior da terra.

Várias civilizações viviam no Novo Mundo antes da chegada dos espanhóis. O povo zapoteco, que vivia no México (evidências arqueológicas dessa cultura datam de 2.500 anos a.C.), os mixtecos (que viveram entre os séculos IX ao XVI) e seus descendentes (que ainda habitam o sul do México) e os astecas (que viveram no México entre os anos 1.300 e 1.521 d.C.) estavam no auge da sua civilização quando da chegada dos espanhóis em 1519. Os maias viviam predominantemente na Península de Iucatã, no México, mas também em territórios onde hoje estão localizados Honduras e Guatemala. O auge da sua civilização foi de 250 d.C. a 900 d.C., quando entra em declínio, mas há registros de sua existência desde 2.600 a.C. Os incas viviam na Cordilheira dos Andes, majoritariamente no Peru, mas também no Equador, Chile e Bolívia. Todas essas civilizações foram derrotadas pelos espanhóis após conflitos entre 1.532 e 1.535 (Urcid, 2005).

Em todas essas culturas do Novo Mundo existiam narrativas que envolviam os morcegos e, nelas, a imagem dos morcegos estava quase sempre associada ao lado sombrio. Citamos alguns exemplos da mitologia maia, em que o morcego era o deus associado à noite (caça noturna), à morte e aos sacrifícios e habitava o mundo subterrâneo (Pitta et al., 2021). Os morcegos são citados no *Popol Vuh* (livro da comunidade), do século XVI, no mito dos irmãos gêmeos Hun Ah Pu e X Balan Ke, que representavam o sol e a lua e que lutavam contra o mundo de baixo, denominado Xibalta, que representava o mal. O primeiro irmão teve sua cabeça decepada pela mordida do morcego gigante, Camazotz, o deus-morcego, que a engoliu. O outro irmão consegue, com a ajuda do céu, recuperar a cabeça do irmão (Londoño, 2015; Pitta et al., 2021). O calendário Haab dos maias tem o glifo do morcego (Sotz) na representação do quarto mês do ano. Tratava-se de um calendário solar, composto de 18 meses de 20 dias cada. O calendário marcava as estações do ano e eventos agrícolas. Para os maias, a observação das Plêiades (aglomerado aberto de estrelas), servia para regular os calendários agrícolas. A constelação do morcego, entre as diversas constelações observadas, determinava o momento adequado do plantio (Pitta et al., 2021).

O primeiro texto que traz citações aos morcegos hematófagos no Novo Mundo é de Pietro Martire d'Anghiera (1516, apud Teixeira; Papavero, 2012), considerado o primeiro historiador e cronista do descobrimento e

exploração das Américas, mesmo sem jamais ter saído da Europa. Segundo Teixeira e Papavero (2012), a obra de d'Anghiera pode ser entendida como "fruto de uma refinada estratégia construída em torno do perene apreço e insaciável curiosidade dos poderosos por segredos de gabinete e novidades exóticas". D'Anghiera recolhia testemunhos detalhados dos navegantes, navegadores e trabalhadores dos navios, e assim relatou muitas viagens, incluindo as de Cristóvão Colombo. O Novo Mundo era repleto de novidades exóticas e, nesse contexto, a existência de um morcego hematófago que atacava humanos era narrada com requintes de mistério. Os relatos de D'Anghiera sobre as noites dos espanhóis no estreito de Darién descrevem:

> [...] mordidas dos morcegos que, quando atacam a uma pessoa adormecida, tiram-lhe sangue pondo em perigo sua vida e alguns morreram – segundo se sabe – por este motivo. Quando tais animais agarram durante a noite a um galo ou galinha desprotegidos, matam-nos cravando-lhes seu ferrão na crista.
> [...] em muitas paragens, havia morcegos não menores que rolas, os quais voavam com terrível fúria contra os nossos homens no primeiro crepúsculo da noite e com sua venenosa mordida punham raivosos os feridos, de sorte que se viram obrigados a fugir dali como se os atacassem as harpias. (apud Teixeira; Papavero, 2012, p.116-117)

As paragens a que se refere o autor eram áreas litorâneas da América Central, Colômbia e Venezuela.

No relato da expedição de Alonso de Ojeda ao Panamá e à Colômbia, d'Anghiera volta a mencionar a presença de morcegos hematófagos em um local denominado San Sebastian de Urabá:

> [...] das lagunas do rio se alçam à noite morcegos tão grandes como rolas, os quais perseguiam os nossos com suas mortais mordeduras. Assim o testificam alguns que as experimentaram. Enciso, o pretor expulso, contou-me – quando indaguei sobre a mordida venenosa dos morcegos – que um desses o mordeu, enquanto dormia, no calcanhar – que havia deixado descoberto por causa do calor de verão – e que experimentou dano igual ao que qualquer outro animal não venenoso teria causado se lhe houvesse ferido com seus dentes. Outros afirmam que a mordida é venenosa, mas que se cura lavando-a prontamente com água do mar. (d'Anghiera, 1516 apud Teixeira; Papavero, 2012).

Nos relatos de religiosos dominicanos de Chiribichi (Venezuela), d'Anghiera volta a mencionar os morcegos hematófagos:

> [...] um caso gracioso acontecido em consequência de uma dessas mordeduras. Um fâmulo do convento estava em vias de morrer, vítima de grave pleurisia e com febre alta. Era preciso fazer-lhe uma sangria, mas em vão o sangrador tateou-lhe a veia com sua lanceta duas ou três vezes, pois não conseguiu extrair-lhe nem uma gota. Abandonado já como pessoa condenada a morrer ao fim de poucas horas, despediram-se deles os frades e foram fazer os preparativos para o enterro. Estando sozinho, viu-se o enfermo atacado por um morcego que – abrindo-lhe uma veia de um pé que tinha descoberto e deixando-a rota – fartou-se de chupar-lhe o sangue e logo escapou. Ao nascer do sol voltaram os frades junto ao abandonado irmão acreditando-lhe morto e encontram-no vivo, alegre e quase bom. Logo se restabeleceu, reintegrando-se a suas antigas ocupações graças ao morcego médico. Estes animais matam com mordidas gatos, cães e galinhas. Os indígenas chamam-nos 'rere'. De outros nomes são poucas as notícias que temos (d'Anghiera, 1530 apud Teixeira; Papavero, 2012).

Vários cronistas narram a presença de morcegos hematófagos no período imediato após a conquista do México pelos espanhóis. As crônicas de Juan Francisco Molina Sales (1527) sobre o descobrimento e conquista de Iucatã falam de "uma praga de morcegos que atacam não somente os animais de carga, quanto os homens, sugando-lhes o sangue enquanto dormiam" (Baer, 1975; Romero-Almaraz; Aguilar-Setien; Sanchez-Hernandez, 2006). Francisco López de Gómara, que serviu como soldado na conquista do México, descreve no livro *Historia General de las Indias*, de 1552, a fauna local, incluindo os morcegos de Cumaná (Venezuela). Bernal Díaz del Castillo (2019, p.185), também soldado, escreveu na *Historia verdadera de la conquista de la Nueva-España*, de 1632, um curto comentário sobre "os grandes rios, pântanos ruins, mosquitos e morcegos do Novo Mundo".

O trecho seguinte, extraído das crônicas de Fernández de Oviedo (1526), no livro *História Natural das Índias* (apud Flores-Crespo, 1991; Teixeira; Papavero, 2012), mostrava a presença desses morcegos nas Américas nesse período:

> [...] geralmente picam à noite mais comumente no final do nariz ou nas pontas dos dedos ou pés, sacando tanto sangue da mordida que é coisa para não se

> poder acreditar, sem vê-la. Naquela época, alguns cristãos morreram e outros caíram gravemente doentes – por não se saber então o fácil e seguro remédio que há contra a mordedura do morcego – até que dos índios se soube a maneira de como havia de se curar aquele que fosse picado por eles. O remédio para a picada é tomar um pouco de brasa miúda protegida pela cinza – o tanto que se possa aguentar – e pô-la no local. Também há outro remédio: tomar água quente – tanto quanto se possa suportar o calor – e lavar a mordedura, logo acaba o sangue, o perigo e se cura muito rápido a chaga da picada, a qual é muito pequena – o morcego tira um bocadinho redondo da carne. A mim morderam e curei-me com água da maneira que falei.
>
> [...] têm outra faculdade e é que se em cem pessoas picam a um homem uma noite, depois – na seguinte ou outra – o morcego não pica senão ao mesmo que já havia picado, ainda que esteja entre muitos homens.
>
> [...] com eles depois de esfolados e imersos em água fervendo, se alimentam os habitantes, porque, dizem eles, não são menos brancos que os pardais, nem menos saborosa a sua carne.

Em outro trecho dessa crônica, relatado por Léry (1576), foi descrito como o morcego curou um doente, realizando a sangria deste; episódio muito semelhante é narrado por d'Anghiera, se referindo a um frei em Chiribichi (Venezuela):

> [...] Achava-se doente em Santa Fé de Caribici, vítima de uma pleuris, o criado de um frade. Como não encontrassem a veia para sangrá-lo foi deixado por morto; mas à noite apareceu um morcego que o mordeu no calcanhar descoberto, fartando-se de sangue; e como deixasse a veia aberta, tanto sangue perdeu a vítima, que sarou. Foi o morcego, digo-o eu como historiador (Léry), o benemérito cirurgião do pobre doente.

Outra referência, na qual as mortes relatadas são atribuídas a mordidas de morcegos hematófagos, foi feita por Charles-Marie de La Condamine, que partiu em expedição em 1735 pela América espanhola. No Peru, em 1743, relatou sobre os morcegos:

> [...] eles gostam de lamber o sangue. Às vezes, eles mordem a crista e bigodes de galinhas adormecidas, sugando o sangue, que resulta em morte, porque ocorre

> gangrena nas feridas, como quase sempre acontece, eles também mordem os cavalos, burros, mulas e gado e animais com chifres geralmente nas nádegas, ombros ou pescoço. O mesmo eles fazem com o homem, do que eu posso dar fé por terem me mordido quatro vezes nas pontas dos dedos, dormindo ao descoberto ou em casas campestres. As feridas que foram feitas em mim, sem que as sentisse, eram circulares ou elípticas com 2 a 5 milímetros de diâmetro, mas tão pouco profundas que não penetraram totalmente na pele e um reconheceu que eles foram feitos rasgando uma mordida pequena e sem ardor, como se poderia pensar. Este sangue não vem de veias ou artérias, porque a ferida não vai tão longe, mas os vasos capilares na pele, dos quais os morcegos provavelmente o puxam chupando ou lambendo (apud Flores-Crespo, 1991).

O historiador espanhol Antonio de Herrera y Tordesillas escreveu a *Historia General de los Hechos de los Castellanos en las Islas y Tierra Firme del Mar Océano*, publicada em Madrid de 1601 a 1615, onde narra a história das colônias americanas no período de 1492 a 1554. Em suas narrativas, os morcegos são descritos como "morcegos maus mordem forte, sugam muito, tomando abrigo em cavernas onde penduram-se uns nos outros e fazem cachos maiores do que o chapéu" (Teixeira; Papavero, 2012).

Em 1831, Charles Darwin embarcou em uma expedição que duraria quase cinco anos, chegando em 1832 à América do Sul, passando por vários países, incluindo o Brasil. No Chile, em Coquimbo, relata que capturou um morcego-vampiro que estava mordendo as costas de um cavalo (Flores-Crespo, 1991). Na função de naturalista, Darwin coletou mais de 1.500 espécies que serviram de base para seus estudos sobre a evolução das espécies, no qual associava a observação do ambiente onde o animal ou a planta vivia à embriologia, à anatomia comparada e ao conhecimento teórico vigente, concluindo que a evolução se dá por seleção natural a partir de um ancestral comum e da lenta acumulação de diferenças favoráveis à sobrevivência e à reprodução. No livro *A origem das espécies*, o morcego é citado dezenas de vezes como um modelo do conceito de analogia de estruturas semelhantes "a disposição semelhante dos ossos na mão humana, nas asas de um morcego, na perna de um cavalo e na barbatana do golfinho" (Darwin, 2003).

Os relatos históricos descritos oferecem algum detalhamento sobre o morcego hematófago e seu comportamento. Esse detalhamento é compatível

com o que se sabe atualmente sobre os morcegos *D. rotundus,* apresentado no tópico 3.1.1:

- a ferida é pequena, superficial e circular;
- por ser uma mordida alimentar, provoca nenhuma ou pouca dor, ao contrário de uma mordida defensiva, que provoca dor intensa;
- o sangue é abundante, causado pela presença de um anticoagulante na saliva desse morcego;
- os locais usados para a "sanguivoria" são, preferencialmente, as extremidades do corpo;
- o hábito de retornar à vítima na qual realizou "sanguivoria" em noites anteriores
- o hábito de reabrir a mesma ferida;
- a alimentação também em aves;
- o comportamento de terem preferência por locais com pouca luz,
- e se distribuírem em colônias com indivíduos muito próximos uns aos outros (pendurados em cachos).

Dessa forma, os relatos da ocorrência de mortes após mordeduras de morcegos, apontam para a evidência de que a raiva, relacionada aos morcegos hematófagos, já existia nas Américas antes da chegada dos europeus, mas teria sido ampliada pela presença dos cães trazidos pelos europeus e pela introdução de animais de produção. Segundo León et al. (2021), a principal razão de não haver registros da doença anterior à chegada dos europeus é que, entre as civilizações que habitavam as Américas, a única que dominava a escrita era a civilização maia; entretanto, a maioria dos registros dessa civilização foram destruídos. Os autores apontam também: a ausência de presas de grande porte como fonte de alimento; que a população de morcegos hematófagos devia ser muito menor e que as poucas mortes dos animais de produção não teriam sido associadas à raiva.

Troupin et al. (2016) realizaram estudos de reconstrução filogenética por meio da análise do sequenciamento genético completo de 321 isolados do vírus da raiva, referentes a um período de 65 anos, provenientes de 66 países, com o objetivo de estudar o padrão evolutivo e as mudanças associadas aos hospedeiros. As amostras estudadas se dividiram em dois grandes grupos filogenéticos, um relacionado aos morcegos e o outro relacionado aos cães. Os dois grupos apresentaram dinâmica evolucionária diferente. No grupo dos

morcegos, não houve correlação entre o tempo e a genética e o vírus está confinado ao Novo Mundo, circulando principalmente entre morcegos e alguns silvestres terrestres como cangambás e guaxinins. No grupo dos cães, observou-se uma disseminação global do vírus após a intensificação do comércio intercontinental, iniciada no século XV, principalmente em cães e carnívoros silvestres, em áreas geográficas específicas; raposas e cães-guaxinins na Europa; raposas no Oriente Médio; cães-guaxinins e furões-texugos na Ásia; gambás, raposas, coiotes e mangustos nas Américas, e mangustos na África.

Velasco-Villa et al. (2017), por método de datação filogenética, estimaram que a raiva canina foi introduzida nas Américas entre 1642 e 1782. Para os autores, por causa das características marcantes da forma furiosa da doença em cães, com ataques não provocados a pessoas e outros animais e ao conhecimento que os europeus tinham da associação entre mordidas de cães e raiva, seria improvável que a doença existisse entre os cães e não fosse relatada por mais de 200 anos, uma vez que os primeiros relatos de raiva canina surgiram a partir de 1700. O vírus da raiva, presente na população de morcegos, teria se estabelecido nas populações caninas, cada vez mais numerosas e não vacinadas do Novo Mundo, uma vez que a capacidade do vírus de se propagar para formar novos reservatórios, em um ciclo interminável, está comprovada.

Com amostras brasileiras de morcegos, Oliveira et al. (2020) realizaram o mesmo tipo de estudo filogenético com os genomas completos de 21 amostras de vírus isolados de morcegos hematófagos *D. rotundus,* dos morcegos insetívoros *Eptesicus furinalis, Myotis nigricans, Nyctinomops laticaudatus* e *Tadarida brasiliensis*, do cachorro do mato (*C. thous*), de saguis (*Callithrix jacchus*) e de cães e gatos domésticos. Os resultados demonstraram a existência de um ancestral comum entre as linhagens mantidas no Brasil em ciclos epidemiológicos independentes, pelo cachorro-do-mato e pelo cachorro doméstico. Essas linhagens evoluíram independentemente em cada um desses reservatórios, com datação aproximada em 1570.

Como proposto por Baer (2007), existe associação entre a raiva nos canídeos e a colonização europeia. Entretanto, essa associação parece estar relacionada à disseminação e circulação do vírus e não à sua introdução no Novo Mundo, se tomarmos como base os relatos históricos e os estudos filogenéticos.

3.2.2 Os primeiros relatos sobre morcegos e raiva no Brasil

3.2.2.1 Brasil Colônia e Brasil Império

O primeiro documento redigido sobre o Brasil é a carta de Pero Vaz de Caminha, disponível na íntegra na BNDigital. Caminha era escrivão da frota de 13 embarcações, com uma tripulação em torno de 1.500 homens, capitaneada por Pedro Álvares Cabral, que chegou ao Brasil (Porto Seguro, Bahia) em 22 de abril de 1500. Em sua carta ao rei, D. Manuel I de Portugal, datada de primeiro de maio, o escrivão se mostra admirado com o potencial da terra descoberta e relata seu deslumbramento diante da fauna e flora descritas como "maravilhas: a terra em si é de muito bons ares... águas são muitas, infindas, que querendo-a aproveitar, dar-se-á nela tudo" (Carta..., 1500, [s.p.]). Essa frase tem uma interpretação simplificada que se tornou popular no Brasil "em se plantando, tudo dá".

Quando da chegada dos portugueses, a terra brasileira não era despovoada; os índios que foram chamados naquele momento de "os gentios", cujo significado é pagão, sem religião, em referência aos índios não conhecerem o cristianismo, eram os habitantes da terra, com uma população estimada em 2 a 5 milhões (*Revista Pesquisa Fapesp*, 1998). Em 2012, os dados finais do censo de 2010 registraram uma população autodeclarada indígena de 896.917 pessoas, representando 0,44% da população brasileira (Azevedo, 2011). No litoral baiano, onde a frota desembarcou, viviam os índios tupinambás, do tronco tupi-guarani. No contexto do livro, destacamos apenas o trecho da carta de Caminha que se referia à população animal, como possíveis reservatórios do vírus da raiva ou fonte de alimento para os morcegos hematófagos:

> [...] parece-me gente de tal inocência... Eles [os índios] não lavram, nem criam. Não há aqui boi, nem vaca, nem cabra, nem ovelha, nem galinha, nem qualquer outra alimária, que costumada seja ao viver dos homens. (Carta..., 1500, [s.p.])

Os portugueses ficaram apenas dez dias no litoral baiano e, portanto, conheceram apenas poucos quilômetros litoral adentro, talvez por isso os jesuítas que chegaram à Bahia em março de 1549, e que tinham convívio diário com os indígenas, relataram um cenário bem diferente no que se

referia ao convívio dos índios com os animais. Segundo os jesuítas, os índios domesticavam animais de pequeno porte como porcos-do-mato e capivaras e praticavam uma agricultura rudimentar de milho, amendoim, feijão, abóbora, batata-doce e principalmente mandioca (Ramos, 2021). Álvar Núñez Cabeza de Vaca (1555 apud Teixeira; Papavero, 2012) também relatou, em 1543, em sua passagem por Corumbá (MS) que: "os índios criam galinhas e as recolhem a noite".

Os naturalistas que chegaram ao Brasil ainda no século XVI relataram a diversidade da fauna local. Nos restringindo somente aos mamíferos, pelo contexto do livro, foram descritos, pintados ou desenhados em pranchas: antas, cervos, porcos-do-mato, capivaras, cutias, coelhos silvestres, pacas, roedores, gambás, tatús, onças, macacos, saguis, preguiças e quatis (Léry, 1576; Souza, 1587 apud Varnhagen, 1879).

Na cultura indígena há muitas lendas e mitos envolvendo os morcegos, das quais citamos três. Talvez por ser um animal de hábito noturno, só visto quando cai a escuridão, ou por sua aparência, também escura na maioria das espécies, ou ainda por seu comportamento e escolha de abrigos, também, na maioria das vezes, escuros e reservados, as narrativas têm em comum associar o morcego às trevas e à extinção humana.

O alemão Curt Unkel chegou ao Brasil em 1903 e dedicou quase quarenta anos ao estudo dos povos indígenas brasileiros, incluindo tribos que ainda viviam isoladas naquele período. Os índios guaranis o chamavam de Nimuendaju, nome que ele adotou quando se naturalizou brasileiro. No seu livro *As Lendas de Criação e Destruição do Mundo como Fundamentos da Religião Apapocuva-Guarinis*, impresso em alemão em 1913, há várias citações aos morcegos, das quais extraímos a que segue:

> [...] enquanto os animais noturnos, são inimigos dos astros luminosos, e os devorariam se o criador Nanderuvuçú, que sustenta a escora da terra, não os detivesse, mantendo-os em casa. Ainda assim, às vezes, eles se atiram sobre o sol ou a lua, causando os eclipses. Até hoje, Nanderuvuçú os tem chamado de volta, graças a apresentação dos pajés; no entanto quando ele tiver decidido a aniquilação do mundo, (quando ele retirar a escora da terra) ele próprio despachará os morcegos-demônios, dando início à perdição pela destruição do sol e a queda da noite. (Nimuendaju, 1987)

Uma narrativa semelhante foi feita por Alfred Métraux (1928), no livro *A religião dos Tupinambás*, do qual extraímos as seguintes citações que envolviam morcegos:

> Os espíritos apareciam aos homens. sob a feição de animais estranhos e bizarros. Ora sob a forma de pássaros negros, ora sob a forma dos morcegos ou de salamandras... Eram todos bichos fabulosos, que tinham o dom da invisibilidade.

Em outro trecho do livro, sobre o cataclismo (o fim do mundo), os tupinambás acreditavam que: "Quando esse acontecimento se produzir, o criador enviará o morcego, que devorará o sol" (ibidem). O poder da feitiçaria provinha da relação dos feiticeiros com os espíritos. Um dos feiticeiros relatou que:

> [...] criava em sua casa um morcego, a quem os índios chamavam de endura, o qual lhe falava em voz humana e na língua dos tupinambás. E falava tão alto que se podia ouvi-lo a seis passos de distância, embora confusamente e com o timbre infantil. Perguntaram-lhe os franceses como viera a criar e a sustentar esse animal, respondendo o feiticeiro que: [...] certo dia, o seu espírito, quando ele estava só, dissera-lhe iria falar-lhe, doravante, sob a forma desse horrendo pássaro. Por isso, preparara um alojamento em sua oca, onde o morcego vinha dormir e repousar, e, quando desejava falar-lhe, escutava-o e respondia-lhe. Esse espírito, quando necessitava comunicar-lhe alguma novidade, chamava-o pelo nome, falando com ele em casa ou no bosque. E mandou o feiticeiro fazer-lhe um ninho, onde o espírito se recolhia e conversava, sempre sob a forma de morcego. Dizendo isso, mostrou num dos cantos da choça, onde estava o ninho construído de folhas de palmeira: – Ali (acrescentou) vem o animal falar-me; discorremos juntos, comendo ele o que eu lhe dou. (ibidem, p.160)

Oliveira (1930) relatou que os apinajés (ou apinayés) relatavam a existência de duas tribos denominadas cupêndiepe e cupêndogáli. A primeira era formada por gente que, em virtude de ter asas como os morcegos, voa, em vez de andar. E a segunda, por um povo que só se vê à noite, razão pela qual passa o dia inteiro a dormir. Sobre a lenda dos cupêndiepes:

> [...] antigamente existiu no Alto-Tocantins uma estranha nação de índios possuidores de asas e que só andavam à noite, voando como os morcegos. Eram conhecidos como Capêndiepe e habitavam um morro, dentro de uma caverna. Quando voavam, conduziam os machados de lua, com os quais degolavam as pessoas e os animais. Certa vez, os Apinajés, reunindo guerreiros de dez aldeias, foram atacá-los. Chegando ao morro, taparam as entradas da caverna com palhas secas, incendiando-as em seguida. Nesse ataque, morreu um velho Cupêndiepe, ficando preso um menino que, não tendo ainda asas, não pode fugir. A fim de pegá-lo os apinajés entraram na caverna. Depois de prolongada busca, batendo longas varas por todos os lugares, encontraram-no suspenso em um canto do teto, como se fosse um morcego. Os apinajés, desejando cria-lo, levaram-no para a aldeia. Não conseguiram, porém, o seu intento. Sempre chorando, o pequeno Cupêndiepe recusava toda alimentação que não fosse o milho e não se deitava para dormir. Os apinajés lembraram-se então da posição em o haviam encontrado, fincaram no chão duas forquilhas, atravessando nelas uma vara. Nesta é que ele, pendurado pelos pés, dormia um pouco. Afinal alguns dias depois de haver chegado à aldeia, morreu. (Oliveira, 1930, p.91-92)

No Brasil, até 1530, os colonizadores portugueses permaneceram na costa litorânea concentrando-se na exploração do pau-brasil. A partir de 1533, iniciou-se a atividade pecuária com a chegada dos primeiros bovinos na expedição de Martin Afonso de Souza, donatário da Capitania da Ilha de São Vicente, em São Paulo (Silva; Boaventura; Fioravanti, 2012), havendo, em seguida, a expansão, pelos missionários, para os estados do sul do país. Em 1550, Tomé de Sousa, primeiro governador-geral do Brasil, encarregado pelo rei de Portugal da construção de uma cidade-fortaleza (Salvador) para ser a capital do país, trouxe bovinos das Ilhas de Cabo Verde, havendo a difusão para a região nordeste do país (Maldonado, 1917 apud Peixoto, 2010). Segundo Silva, Boaventura e Fioravanti (2012), no final do século XVI, havia abundância de bovinos no litoral brasileiro e em todas as capitanias. No relato de Frei Vicente do Salvador, a atividade pecuária se expandiu rapidamente para as outras capitanias "apesar dos buracos de tatus, períodos prolongados de seca e mordidas de morcegos hematófagos", considerados os maiores entraves para a pecuária até 1627 (Salvador, 1982).

À medida que o território brasileiro ia sendo ocupado, tanto para atender às necessidades de alimento e moradia dos novos habitantes quanto para

atender às demandas do colonizador, os recursos naturais e minerais iam sendo descobertos e rapidamente explorados comercialmente. O bioma Mata Atlântica, na sua faixa litorânea, foi o primeiro a ter sua paisagem profundamente alterada, trazendo como uma das consequências o surgimento de novas doenças para os animais e humanos.

O primeiro relato de morcegos hematófagos no Brasil foi feito por Álvar Núñez Cabeza de Vaca (1555 apud Teixeira; Papavero, 2012), militar espanhol, que desembarcou na ilha de Santa Catarina em 1531 e, após longa viagem pelo Rio Paraguai, chegou a Puerto de los Reyes – atual região de Corumbá, Mato Grosso do Sul – em novembro de 1543. Sobre os morcegos fez a narrativa a seguir:

> [...] os índios deste Porto dos Reis [...] criam galinhas, as quais encerram à noite por medo dos morcegos que lhes cortam as cristas – e cortadas as galinhas logo morrem. Estes morcegos são uma má sevandija e há muitos por esse rio que são maiores que as rolas dessa terra. Cortam tão docemente com os dentes que nada sente aquele a quem mordem. Nunca mordem o homem senão na polpa dos dedos dos pés ou das mãos – ou na ponta do nariz. Uma vez que morde, ainda que haja muitos outros, não morderá senão ao que começou a morder. Mordem de noite e não aparecem de dia. Temos de defender deles as orelhas dos cavalos, pois são muito amigos de mordê-las – e entrando um morcego onde estão os cavalos, estes se desassossegam tanto que despertam toda a gente que há na casa – e nunca sossegam até que os matem ou os expulsem da cavalariça. Enquanto dormia em um bergantim, o governador foi mordido por um morcego na ponta de um dedo do pé e toda a noite esteve correndo sangue até de manhã, quando acordou com o frio que sentiu na perna e a cama [estava] tão banhada em sangue que acreditou que o tinham ferido. Ao buscar onde estava a ferida, os que estavam no bergantim riam-se dele porque conheciam e tinham experiência de que era mordedura de morcego – e o governador descobriu que lhe haviam levado um pedaço da ponta do dedo do pé. Estes morcegos não mordem senão onde há uma veia e foram autores de um péssimo trabalho: a princípio levávamos seis porcas prenhes para que com elas fizéssemos uma criação e quando vieram a parir, os leitões que nasceram buscaram as tetas e não encontraram mamilos, pois os haviam comido os morcegos – por essa causa morreram os bacorinhos e nós comemos as porcas por elas não poderem criar o que viessem a parir. (ibidem)

Teixeira e Papavero (2012) ressaltam ser surpreendente que sejam escassas as notícias sobre os morcegos hematófagos entre os demais cronistas do século XVI, resumidas em poucas frases em seus relatos, uma vez que foram alvo desses animais durante suas expedições. O naturalista Hans Staden, durante sua segunda viagem ao Brasil (1550-1555), descreve seu encontro com esses morcegos no capítulo XXXIV, intitulado "De uma espécie de morcego do país e como de noite, durante o sono, ele chupa os dedos do pé e a cabeça da gente":

> [...] uma espécie de morcego que são maiores do que os da Alemanha. Voam de noite para dentro das cabanas, ao redor das redes em que dormem as pessoas. Assim que percebem que alguém dorme e não os assustam, pousam-lhe nos pés e sugam-nos até se encherem – ou mordem-lhe a cabeça – e vão embora. Enquanto estive entre os selvagens, sugaram-me muitas vezes os dedos do pé. Ao acordar é que via então os dedos ensanguentados. Mas aos selvagens em geram mordiam a cabeça. (Staden, 1557 apud Teixeira; Papavero, 2012)

Jean de Léry (1576) chegou ao Brasil, baía da Guanabara, em 1557, durante o período da invasão francesa que tinha como objetivo estabelecer uma colônia no Brasil, a França Antártica. Segundo Milliet, que fez a tradução e as notas do livro de Léry, *Histoire d'un voyage fait en la terre du Brésil* (1961), o que o diferencia de outros narradores do seu tempo é que Léry manteve, em sua longa estada entre os indígenas, o senso da relatividade dos costumes, a simpatia, no sentido sociológico da palavra. Se não entendeu as cerimônias religiosas dos tupinambás, com muita justeza encarou o fenômeno antropofágico e com grande carinho estudou os demais costumes e ritos indígenas, livre de paixões e preconceitos. No capítulo XI, Léry relatou sobre os morcegos:

> [...] nesse país existem morcegos do tamanho das nossas pequenas gralhas. Entram dentro das casas e se encontram alguém dormindo com o pé descoberto atacam logo o dedão e sugam não raro um púcaro de sangue sem que a vítima o perceba. Por isso quando despertávamos pela manhã muito nos admirávamos de ver sangue nas roupas de cama e nas adjacências. Mas os selvagens não se incomodam em absoluto com isso e ainda caçoam dos que são mordidos. Deu-se o caso comigo e, além do motejo de que fui vítima, durante dois ou três dias senti

> dificuldade em calçar-me por ter ofendida a extremidade do dedão, embora não fosse grande a dor. (Léry, 1576, p.26).

O português Gabriel Soares de Sousa, senhor de engenho na Bahia, escreveu, em 1587, o *Tratado Descritivo do Brasil*, documento publicado após sua morte, no qual descreve a fauna e flora brasileiras. Os morcegos são citados primeiro quando se descreve o roteiro percorrido pela expedição: "No caminho, até esse arraial, lhe adoeceram muitos homens de sezões, e perdeu muitos animais mordidos dos morcegos; pragas estas que deviam ser muito nocivas". A segunda citação é feita no capítulo LXXXVI sobre as aves noturnas:

> [...] aos morcegos os índios chamam 'andura' e há alguns muito grandes que têm tamanhos dentes como gatos, com que mordem. Criam nos côncavos das árvores, nas casas e lugares escuros. As fêmeas parem quatro filhos e trazem-nos pendurados ao pescoço com a cabeça para baixo e pegados com as unhas ao pescoço da mãe. Quando estes morcegos mordem alguém que está dormindo de noite, fazem-no tão sutilmente que não se sente, mas a sua mordedura é muito peçonhenta. Nas casas de purgar açúcar se criam infinidade deles, onde fazem muito dano sujando o açúcar com o seu feitio – que é como de ratos – e comem muito dele. (Souza, 1587 apud Varnhagen, 1879)

Os morcegos hematófagos voltam a ser citados durante a segunda tentativa dos franceses de estabelecerem uma colônia no Brasil, desta vez no Maranhão, entre 1612 e 1615. Os relatos do monge Claude d'Abbeville, que passou quatro meses no Maranhão em 1614, no livro *História da missão dos padres capuchinhos na ilha do Maranhão e suas circunvizinhanças*:

> [...] encontramos os 'andirá' (andheura), morcegos quase iguais aos nossos e muito maiores, também gritando bem mais forte e de forma ainda mais aterradora. Eles entram à noite nas cabanas e se encontram qualquer um dormindo descoberto não hesitam em atacar. De ordinário tomam-lhe a ponta do dedão do pé – tanto que arrancam um pedaço sem que se note – e sugam despercebidamente o sangue em grande quantidade, deixando [o local] algo dolorido. Embora a dor não seja excessiva, não obstante vos força, na maioria das vezes, a ficar na rede pelo prazo de vinte e quatro horas, por causa de o sangue só estancar pelo

> repouso. Nisto, esses animais compartilham de alguma forma do humor dos [próprios] habitantes, os quais são tão cruéis e inumanos que não têm nenhuma dificuldade em comer a carne e o sangue de seus inimigos. Esta é uma ave que os índios não comem. (d'Abbeville, 1614; Teixeira; Papavero, 2012)

Um descritivo muito semelhante ao de d'Abbeville foi feito por frei Cristovão de Lisboa no livro *História dos animais e árvores do Maranhão*, datado do começo do século XVII, no qual há uma figura com as legendas "morcego" e "andura". Este seria o primeiro desenho de um morcego brasileiro e muitos autores acreditam retratar um morcego hematófago *D. rotundus* (Figura 3.2):

> Amdura é o morcego e há muita grande quantidade e são muito grandes e servem de cirurgiões nesta terra. Que se uma pessoa dorme com os pés descobertos vem morder nos dedos dos pés e principalmente no dedo grande e faz brotar muito sangue e eu creio que eles fazem a gente dormir que não nos sentem morder e logo de uma vez que mordem levam um bocado de carne fora. (Lisboa, início do século XVII*;* Teixeira; Papavero, 2012)

Figura 3.2 – "Andura"

Fonte: Lisboa, C. (começo do século XVII), *História dos Animais e Árvores do Maranhão*, p.107

Assim como os franceses, os holandeses também tentaram estabelecer colônia no Brasil. Eles permaneceram no Brasil de 1630 a 1654 no estado de Pernambuco. Georg Marcgrave chegou ao Recife (PE) em 1638, integrando

a expedição científica e militar de Maurício de Nassau, e permaneceu até 1643. Foi coautor, com Willem Pies, conhecido entre nós como Guilherme Piso, da *Historiae Naturalis Brasilae* (1648), livro para o qual fez as aquarelas e no qual os morcegos hematófagos são citados:

> [...] o andira aca, morcego cornudo muito encontrado aqui vivendo nos coqueiros. São um pouco maiores que os nossos, gordos, de cor cinza com macios pelos alongados e amplas orelhas. Em cada pata há cinco dedos armados de unhas agudas. Os dentes são alvos e sobre o nariz há um apêndice do mesmo comprimento das orelhas, bem grande e da mesma matéria dos lábios, flexível ou móvel. O comprimento das asas é de meio pé renano, (meio pé renano=16 cm). (Marcgrave, 1648 apud Teixeira; Papavero, 2012)

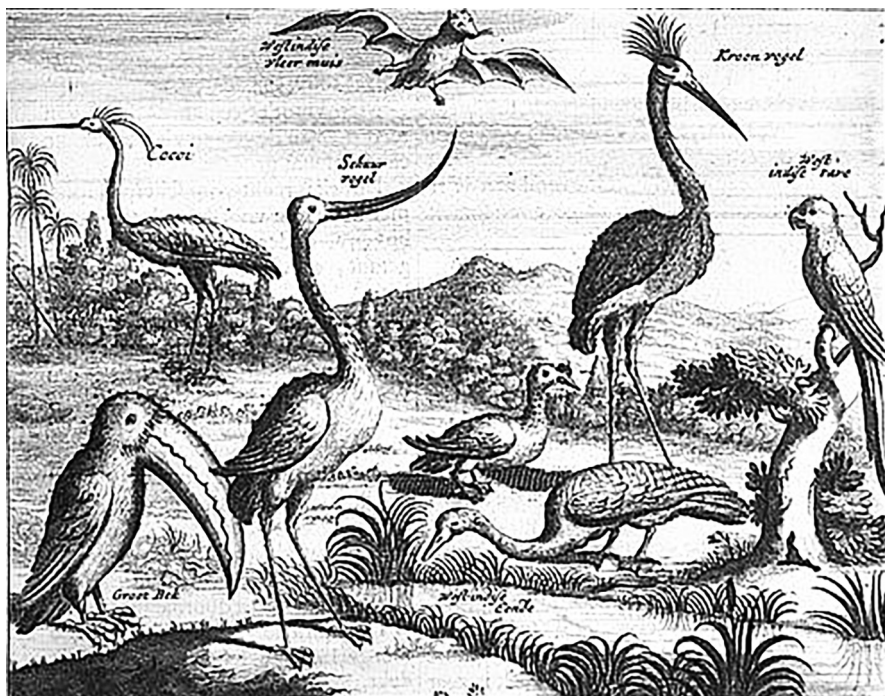
Garbino (2021), considerando as poucas características comportamentais e morfológicas mencionadas no texto de Marcgrave, concluiu que um candidato provável a ser o andira aca mencionado pelo naturalista é o morcego da espécie *Artibeus planirostris*. Marcgrave comenta que:

> Da mesma natureza deste são uns, que Oviedo diz ter encontrado na ilha de D. João, muito gordos, acrescentando que lá, depois de esfolados e imersos em água fervendo, se alimentam os habitantes, porque, dizem eles, não são menos brancos que os pardais, nem menos saborosa a sua carne. (Marcgrave, 1648 apud Teixeira; Papavero, 2012)

Outro autor que descreveu a fauna, a flora e a geografia do Brasil na época da invasão holandesa foi Johan Jacob Nieuhof, que veio para o Brasil em 1640, escolhido pela Companhia das Índias Ocidentais porque conhecia o idioma português. Nieuhof permaneceu por quase nove anos no Brasil. Escreveu o livro *Memorável Viagem Marítima e Terrestre ao Brasil,* publicado postumamente em 1682. Em sua descrição dos morcegos escreveu:

> [...] os morcegos do Brasil, aos quais os nativos chamam 'andirica', têm o tamanho das nossas gralhas. São muito bravos e atacam violentamente com seus dentes aguçados. Costumam construir seus ninhos no oco das árvores e em buracos. (Nieuhof, 1682)

Sobre a Figura 3.3, Teixeira e Papavero (2012) chamam a atenção para o fato de a imagem de um morcego ser apresentada entre aves como o tucano, a arara e o jaburu; que a ilustração é acompanhada pelo dizer *Westindise Vleermuis* (literalmente "morcego das Índias Ocidentais") e não permitir qualquer identificação conclusiva.

Figura 3.3 – Westindise Vleermuis (morcego das Índias Ocidentais)

Fonte: Nieuhof, J. (1682, p.49)

Mais um relato sobre os morcegos brasileiros foi feito durante o período da invasão holandesa por Guilherme Piso (1658), que participou da expedição nos anos de 1637 a 1644, produzindo o inventário *História natural e médica da Índia Ocidental*. Pode-se observar que em parte o descritivo dos morcegos é idêntico ao de Marcgrave (1648), citado antes, e do qual Piso foi coautor, porém mais completo e detalhado (Figura 3.4). Segundo Teixeira e Papavero (2012), essa foi a mais importante obra científica sobre o Brasil até o século XIX.

> [...] encontram-se, por fim, em todo o Brasil – principalmente nos monturos e nos coqueiros – morcegos grandes e pequenos: a estes os brasileiros chamam 'andira', aqueles 'andira-guaçu'. Os corpos dos maiores igualam as pombas europeias. São chamados morcegos cornudos, muito gordos, de cor cinza, pelos macios um tanto alongados e orelhas amplas. Em cada pata se encontram cinco dedos armados de unhas agudas. Os dentes são alvos e sobre o nariz há corpúsculos do mesmo comprimento das orelhas, bem grandes e da mesma matéria da boca, flexíveis ou móveis. O comprimento das asas excede meio pé (cerca de 15 centímetros). É animal de estranha conformação... Apreciam todo o gênero de animais e chupam-lhes o sangue. No Maranhão há certo gênero de morcegos que de noite atacam os pés descobertos dos homens que dormem e ferem com seu rosto a fim de sugarem o sangue humano. A mordedura é tão leve e ligeira que não a sentem os feridos, antes que o leito, banhado de sangue, indique o ferimento. Tanta quantidade de sangue escorre da venenosa mordedura que a custo pode ser estancada e por isso traz evidente perigo de vida a quem dorme caso não se acuda com os preditos remédios internos e externos. Primeiro de tudo, todos os nativos curam estas feridas com uma loção fervente de água do mar e com cinzas quentes, ou com a cauterização se o sangue não estancar. Entre os venenos primários são contados a língua e o coração dos morcegos. Até agora não descobri se, comidos, são da mesma natureza da peçonha do cão raivoso, que causa a hidrofobia conforme atestam seríssimos autores (Piso, 1658).

Figura 3.4 – Andira, em gravura do livro *De Indiae utriusque re naturali et medica libri quatuordecim. Quorum contenta pagina sequens exhibet*

Fonte: Piso (1658, p.190)

Finalmente, após as várias incursões e invasões estrangeiras ao território brasileiro, a Coroa Portuguesa decidiu promover uma longa expedição na região Centro-Norte da colônia, no final do século XVIII. Portugal tinha interesse na exploração econômica dos recursos. Em 1778, a rainha de Portugal, D. Maria I, encarregou o filósofo e naturalista baiano Alexandre Rodrigues Ferreira de comandar uma expedição científica pelas capitanias do Grão-Pará, Rio Negro (Amazonas), Mato Grosso e Cuiabá. Rodrigues Ferreira iniciou a viagem a partir de Belém (Pará), visitou a ilha de Marajó e a foz do rio Tocantins, seguiu pelos rios Amazonas, Negro, Madeira, Guaporé, Cuiabá, São Lourenço e Paraguai, visitando Roraima, Amazonas e o Mato Grosso, para descrever, coletar, classificar e embarcar para Lisboa amostras de utensílios, minerais, plantas e animais. A viagem durou de outubro de 1783 a janeiro de 1792 (Soares; Ferrão, 2005; Silva, 2006; BNDigital, Bibliografia de Alexandre Rodrigues Ferreira,).

O material coletado foi enviado ao Real Museu da Ajuda de Lisboa por Rodrigues Ferreira, mas não foi classificado e permaneceu arquivado. Parte do material foi confiscado em 1807 e 1808, durante a invasão francesa a Portugal, e enviado para o Museu Nacional de História Natural de Paris, onde os naturalistas franceses Étienne Geoffroy Saint-Hilaire e Anselme Gaëtan Desmarest classificaram e publicaram as amostras de Rodrigues Ferreira. Em 1808, Geoffroy publicou a lista de 1.959 amostras de fauna (68 mamíferos, 442 aves, 62 répteis, 163 peixes, 490 conchas, 12 crustáceos e 722 insetos) como resultado do que ele chamou de "Minha Viagem a Portugal" (Vanzolini, 1996; Straube, 2020). Rodrigues Ferreira descreveu os morcegos como segue:

> [...] um flagelo comum à maior parte dos países quentes da América, pois não respeitam nem mesmo aos homens, abrindo em suas veias grandes e perigosas cisuras, quando estes – por descuido – deixam de se cobrir ou quando dormem sem mosquiteiro, de maneira que alguns passam dos braços do sono para os braços da morte. Tenho visto apenas alguns homens e meninos bastante pálidos e debilitados pela grande perda de sangue ocasionada pelas mordidas de morcegos, o que sucede mais frequentemente na Ilha Grande de Joannes, pela grande quantidade de gado vacum e cavalar que ali se cria (Ferreira, 1972 apud Teixeira; Papavero, 2012).

Apesar do descritivo, Vanzolini (1996) aponta a ausência de morcegos na ilustração faunística de Rodrigues Ferreira. Essa viagem foi, segundo Silva (2006), indubitavelmente o maior empreendimento científico realizado no Brasil pela Coroa Portuguesa em todo o período colonial. Foi considerada a primeira incursão oficial pelo território brasileiro, antes da abertura dos portos em 1808, embora seja de conhecimento público a presença de naturalistas estrangeiros não oficiais no Brasil Colônia, alguns deles já citados. (Revista Pesquisa Fapesp, 2000; Straube, 2020),

Parte da coletânea de Rodrigues Ferreira foi devolvida a Portugal em 1814, pouco antes da morte do naturalista, ocorrida em 1815. A pedido do imperador do Brasil, D. Pedro II, uma parte da coletânea foi enviada de volta ao Brasil e o Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro iniciou a publicação da *A Viagem Filosófica ao Rio Negro* na década de 1870, em três volumes. Em 1970, parte significativa da obra foi publicada pelo Conselho Federal de Cultura (Ferreira, 1972 apud Teixeira; Papavero, 2012). Nos anos 2000, a obra foi restaurada, microfilmada, digitalizada e publicada em 11 volumes com 2.125 páginas e 1.500 desenhos, com a ressalva de que ainda havia documentação inédita no Brasil, Portugal e França (Soares; Ferrão, 2006; Silva, 2006; BNDigital, Bibliografia de Alexandre Rodrigues Ferreira).

O naturalista Joseph Barbosa de Sáa, que viveu em Mato Grosso, dedicou alguns capítulos do seu livro *Diálogos Geográficos, Chronológicos, Políticos e Naturais*, de 1769, aos animais do Brasil, descrevendo e comentando sobre algumas espécies, entre elas, os morcegos:

> [...] há cinco espécies, os maiores tem dois palmos de uma ponta da asa a outra, e pelo ruivo muito fino, e espalhado: outros as asas mais curtas, mais encorpados, abundes de pelo, e da mesma cor: outros de 3 espécies, todos pretos, maiores, menores, e mínimos; nascem alguns com casta de ratos, com asas, rabos, e mãozinhas; param nos buracos dos paus, das pedras, das paredes, e nos montes de cisco; comem frutas de toda a qualidade, esgotam o sangue dos viventes; bebem água: os Chinas comem a carne, e há entre eles guizado de estimação. Tem-se feito experiência que este animal ferre os dentes em um corpo humano, saca um pedaço de carne, e por ali chupa grande porção de sangue, sem que houvesse ainda pessoa alguma, que o sentisse, e achasse no ato; porque estando em um homem acordado, causa um sono intempestivo, e sobrenatural, de modo que o não sente se não quando o bicho voa (Barbosa de Sáa, 1769 apud Papavero et al., 2009)

O jesuíta Johann Breuer chegou ao Brasil em 1741, permanecendo até 1757, sendo que a maior parte desse tempo viveu no Ceará. Segundo Papavero, Chiquieri e Teixeira (2011), a obra *Adnotaciones*, de Breuer, constitui um dos raros testemunhos disponíveis sobre a fauna nordestina. Sobre os morcegos, o autor relata que:

> [...] parecerá incrível na Europa tanto o tamanho quanto a multidão de morcegos americanos, bem como o dano que causam... naquela imensa vastidão de selvas muitas árvores são ocas, [constituindo] refúgios para os morcegos, os boiadeiros diligentes [ficam] atentos a elas, fecham os buracos e as incendeiam. Não somente as árvores, mas também as cavernas dos penhascos estão cheias desses animais sórdidos conforme me contou o Padre Francisco de Sampaio – que tendo entrado em um único lugar chamado Canindé caiu no excremento deles quase até os joelhos... Não sei que fruto os morcegos comiam em novembro mas, seus dejetos impregnavam os altares fazendo aparecer manchas gelatinosas e transparentes como se fosse verniz... certos lugares tão infestados por morcegos que não podem ser habitados nem por rebanhos, nem por homens...em meus caminhos, muitas vezes me comoveram os cavalos – vendo-os de noite, por toda parte – sendo tão cruelmente mordidos pelos morcegos até na raiz da cauda, de forma que o sangue escorria pelo chão. (Johann Breuer in Murr, 1789 apud Teixeira; Papavero, 2012)

Em setembro de 1743, La Condamine chegou a Belém do Pará. Ele foi o primeiro naturalista a descer o rio Amazonas e registrou a expedição no livro *Viagem na América Meridional*, descendo o Rio das Amazonas (La Condamine, 2000). Sobre os morcegos, escreveu:

> [...] os morcegos que chupam o sangue dos cavalos, dos burros, e até dos homens, se quando dormindo não se garantem com o abrigo de uma barraca, são um flagelo espalhado pelos países quentes da América. Uns há monstruosos pelo tamanho, e destruíram em Borja o gado que os missionários aí introduziram, e que começava a multiplicar-se.

O naturalista alemão, Maximilian Alexander Phillip, príncipe de Wied-Neuwied, chegou ao Brasil em uma expedição que durou de 1815 a 1817. A expedição partiu do Rio de Janeiro, subiu pela costa até Ilhéus, na Bahia,

voltando ao Rio através do estado de Minas Gerais. A viagem foi retratada no livro *Viagem ao Brasil*. Wied relatou que os morcegos eram chamados pelos nativos de guandirás e descreveu o encontro com morcegos piscívoros *Noctilio* (p.234) e morcegos insetívoros (p.382); fez o primeiro descritivo para a espécie *Rhynchonycteris naso* (Wied-Neuwied, 1820) (p.184); para o gênero *Diclidurus*; para a espécie *Diclidurus albus (*p.318) e o morcego branco (Wied-Neuwied, 1820) e para o gênero *Desmodus* (Wied-Neuwied, 1826). Relatou o encontro com o morcego hematófago *D. rotundus*, que ele chamou de *Phyllostomus spectrum (*p.211; 432), comparando-o, em tamanho, a uma pequena coruja (Wied-Neuwied, 1940; Reis et al, 2007).

No período entre 1817 e 1820, os naturalistas alemães Johann Baptist von Spix e Carl Friedrich Philipp von Martius compunham a expedição austro-alemã que acompanhou a princesa Leopoldina, a futura imperatriz, em sua vinda para o Brasil. Durante a expedição, que durou 30 meses, foram coletadas cerca de 9 mil espécies de plantas e animais. Os dados foram registrados no livro *Viagem pelo Brasil* (Spix; Martius, 1823). Os autores registraram sobre a presença de morcegos no Rio de Janeiro (1) e em Minas Gerais (2):

> [...] milhares de vaga-lumes começam então, como fogos-fátuos a luzir aqui e ali e esvoaçam como fantasmas os morcegos sugadores de sangue na profunda escuridão da noite tropical. (p.121)
>
> [...] debaixo da chuva incessante e forte cerração no dia seguinte só pudemos percorrer quatro léguas na estrada atoladiça e ainda nos considerar felizes por topar a boca da noite com uma vila abandonada, da qual tomamos posse, depois de enxotar os morcegos. (p.233)

Em Minas Gerais, Spix e Martius (1823) narraram a chegada a uma enorme caverna com 70 pés de altura e 80 pés de largura, que se dividia em diversas galerias naturais. Ao saírem dessa extraordinária caverna já era noite e os naturalistas escreveram sobre os morcegos:

> [...] a fumaça da fogueira enxotava das gretas das rochas bandos de morcegos que esvoaçavam, pipiando aflitos em volta de nós. Este espetáculo noturno além de novidade para nós, proporcionou-nos ensejo de conhecer algumas espécies desses animais fantásticos. Pegamos três espécies (*Molossus obscurrus, Molossus nasutos* e *Preboscidea saxatilis*) que ali se aninham em comum. Estas espécies são

extremamente abundantes em todo o sertão de Minas, porém especialmente no rio São Francisco, onde as muitas fendas e lapas, nas montanhas calcárias sem vegetação, lhes oferecem bons abrigos; os morcegos às vezes atacam o gado, à noite, em tão numerosos bandos, que os habitantes são obrigados a abandonar as suas fazendas e retirar-se para regiões mais sossegadas. Não é, portanto, nada raro que se façam campanhas contra esses sugadores de sangue perturbadores da paz. Costumam então os fazendeiros, nos dias claros, sem vento, fazer fumigações de folhas de fumo e vapores de enxofre embaixo das suas tocas, e matam aos milhares os que caem sufocados. Os cavalos ainda sofrem mais que o gado, desses nocivos animais, e ficam às vezes tão enfraquecidos com a sangria, que no dia seguinte não podem prestar serviço. Notamos que esses pobres cavalos são às vezes submetidos, várias noites a fio, a tais sangrias, fato que se pode atribuir talvez parte ao cheiro do sangue, parte à sonolência crescente dos animais. Em geral, colocam-se os morcegos na coxa anterior ou na traseira, onde com muita habilidade acham as veias, que abrem com uma ligeira dentada, batendo continuamente com as asas. (ibidem, p.106-8)

Na passagem pelos estados do Piauí (primeiro relato), Amazônia (segundo relato), Pará (terceiro relato) e Amapá (quarto relato), Spix e Martius (1823) comentaram sobre os morcegos e o rebanho bovino:

[1º relato] [...] esse rendimento (do rebanho) poderia ser de certo, muito maior, se menor quantidade de gado bovino fosse empregada para o uso das próprias fazendas, pois muitas criam 700 até 800 novilhos, nos anos felizes até 1.000; mas abate-se grande quantidade para a alimentação do pessoal do serviço; muitos vitelos são vitimados por comerem ervas venenosas, ou pela perseguição de insetos, de morcegos hematófagos e de onças vorazes; também as cobras venenosas reduzem o número da criação. (p.334)
[2º relato] [...] outras regiões são quase que inabitáveis pela quantidade de cobras ou de morcegos. (p.119)
[3º relato] O gado é de uma raça forte, porém não se multiplica muito depressa, devido à falta de bons pastos durante os meses secos e à perseguição dos morcegos, que são também aqui um dos maiores flagelos do país. (p.143)
[4º relato] A criação de gado, para a qual se prestam aqueles extensos campos, é relativamente modesta e os habitantes indicam os morcegos como o maior obstáculo. (p.428)

O naturalista Alfred Wallace esteve no Brasil entre 1848 e 1852, iniciando sua viagem por Belém do Pará. Na expedição, retratada no livro *Viagens pelo Amazonas e Rio Negro*, de 1853, são feitas várias citações aos morcegos hematófagos, das quais extraímos alguns trechos:

> [...] ainda agora enquanto estou a escrever, aproveitando os últimos vislumbres do crepúsculo, o morcego-vampiro está voando em redor de meu quarto, ora pousando nos caibros do telhado (as casas aqui não têm telhado), ora passando perto dos meus ouvidos e a produzir com as asas um ruído espectral. (p.39-40)
>
> [...] tivemos oportunidade de observar os efeitos do morcego vampiro, o qual havia sugado um potro... o animal apresentava o mais lastimável aspecto... o morcego tem a habilidade de fazer a sucção sem causar dor.... o perigo maior esta em se repetirem todas as noites os ataques, até que a perda de sangue se torne séria... para prevenir novos ataques esfregam-se pimentas vermelhas nas partes atingidas, com semelhante precaução pode-se obstar em parte o apetite dos morcegos mas não de todo... o pobre animal fora de novo sugado na noite seguinte em outras partes do corpo. (p.81)
>
> Os morcegos moram nas cavidades das árvores onde são mortos em considerável número. (p.129)
>
> [...] logo na primeira noite, os morcegos picaram o Sr. e seu filhinho... via-se somente uma picada no dedo grande do pé, de onde o sangue corria abundantemente. (p.380)
>
> [...] não habitam as casas como os frugívoros, mas nela penetram quando estão imersas na escuridão da noite, passando por qualquer abertura que encontrem... eu próprio fui sugado duas vezes – a primeira vez no dedo do pé e a outra na ponta do nariz, nada tendo sentido... a ferida é uma pequena cavidade redonda, sendo a hemorragia difícil de estancar... muitas pessoas são de preferência perseguidas pelos morcegos... e são sugadas quase todas as noites e mesmo que dormisse no mesmo quarto com meia dúzia de outras pessoas, era sempre o preferido, dentre os demais do grupo. (p.550)

Síntese

Dos relatos apresentados anteriormente sobre os índios e os morcegos no período do Brasil colonial e imperial, observa-se que:

- são citados os nomes *andira*, *andirá*, *endira*, *andira aca* ou *guandirás* como palavras usadas pelos índios para se referir aos morcegos. "Andira", na língua tupi, significa morcegos e "aca" significa chifre, esporão ou ponta, o que seria uma referência ao apêndice nasal (Carvalho, 1987 apud Garbino 2021);
- Métraux (1928) relatou que, entre os índios tupinambás, os morcegos eram retratados como espíritos, bichos fabulosos com o dom da invisibilidade;
- Piso (1658) relatou que os indígenas tinham o conhecimento de como cauterizar a ferida causada pelo morcego hematófago, usando para isso a água do mar quente ou cinzas quentes. Recomendações muito parecidas são relatadas por Fernándes Oviedo y Valdés (1526) (apud Flores-Crespo, 1991; Teixeira; Papavero, 2012), usadas pelos índios da América Espanhola;
- Léry (1576) relatou sobre as mordidas de morcegos às pessoas, que os índios "não se incomodam em absoluto com isso e ainda caçoam dos que são mordidos".

Fica claro que as tribos indígenas que tiveram seus hábitos registrados conheciam e conviviam com os morcegos, incluindo o *D. rotundus*. Aparentemente, os índios brasileiros não tinham medo da mordida (sangria) causada por esses animais, do que se poderia deduzir que eles não conheciam a raiva ou não associavam a mordida à doença, posto que, se associassem a doença às mordidas dos morcegos, teriam comportamentos que revelassem medo e, consequentemente, teriam outra relação com esses animais.

Dos relatos dos naturalistas e historiadores apresentados sobre os morcegos no período do Brasil colonial e imperial, observa-se que:

- nas ilustrações de Marcgrave (1648) (apud Teixeira; Papavero, 2012), em Lisboa (início do século XVII) e de Nieuhof (1682), o morcego foi apresentado entre as aves;
- só é possível identificar, pelo hábito alimentar e/ou descritivo do comportamento, o morcego hematófago *D. rotundus;*
- as citações de Cabeza de Vaca (1555 apud Teixeira; Papavero, 2012) sobre o costume dos índios de recolherem as galinhas à noite em função do ataque de morcegos que "cortam as cristas", e de La Condamine (2000) de que os morcegos cortam "a crista e bigodes"

das galinhas, é sugestiva dos morcegos hematófagos que apresentam preferência alimentar em aves, *D. ecaudata* e *D. youngi*;

- dos outros morcegos citados, só se pode deduzir que eram espécies frugívoras; "comem frutas de toda a qualidade" (Barbosa de Sáa, 1769 apud Papavero et al., 2009);
- quanto aos abrigos, Souza (1851) citou côncavos das árvores, casas e lugares escuros. Ocos de árvores são também citados como abrigos de morcegos por Wallace (1853), Breuer, 1789 (apud Papavero; Chiquiere; Teixeira, 2011) e Barboza de Sáa (Papavero et al., 2009). Spix e Martius (1823) citaram vilas abandonadas, telhados, cavernas, fendas e pedras, e Wied-Neuwied (1826) mencionou abrigos em troncos de árvore, fendas em rochas, construções humanas e palmeiras;
- Marcgrave (1648) relatou a presença da folha nasal, característica que identifica os morcegos Phillostomidae "sobre o nariz há um apêndice do mesmo comprimento das orelhas, bem grande e da mesma matéria dos lábios, flexível ou móvel". Piso (1658) também relatou as folhas nasais "sobre o nariz há corpúsculos do mesmo comprimento das orelhas, bem grandes e da mesma matéria da boca, flexíveis ou móveis";
- nos relatos de Spix e Martius (1823), referentes ao período de 1817 a 1820, e Wied-Neuwied (1826), referentes ao período de 1815 a 1817, são feitos os primeiros descritivos de espécies de morcegos coletadas no Brasil como, por exemplo, o morcego hematófago *D. ecaudata* e o frugívoro *Artibeus planirostris* (Spix; Martius, 1823), e os morcegos insetívoros *Rhynchonicteris naso* e *Diclidurus albus* (Wied, 1820);
- foi frequente o relato da ausência de dor quando da mordedura do morcego hematófago *D. rotundus*, assim como da abundância de sangue que escorre da mordida e da preferência pelas extremidades do corpo humano (Cabeza de Vaca, 1555 apud Teixeira; Papavero, 2012; Staden, 1557 apud Teixeira; Papavero, 2012; Léry, 1576; Sousa, 1587; d'Abeville, 1614; Wallace, 1853);
- os relatos de Cabeza de Vaca (1555 apud Teixeira; Papavero, 2012) e Spix e Martius (1823) relacionaram a morte de galinhas, cabras, cavalos e outros animais domésticos com a mordedura dos morcegos;
- o relato de Piso (1658) se referiu à "peçonha desses morcegos... a qual se poderia comparar à peçonha do cão raivoso, que causa a

hidrofobia". Este seria então o primeiro relato sugerindo a relação entre a raiva, os morcegos e a morte desses animais;

- na maioria dos relatos, os morcegos eram apresentados como criaturas maléficas, sórdidas, pragas e pestes, com destaque para o exotismo e o deslumbramento de um europeu diante da fauna desconhecida do Brasil tropical;
- Lisboa (início do século XVII apud Teixeira; Papavero, 2012) relata os morcegos como "cirurgiões", assim como Fernándes de Oviedo (1526 apud Léry, 1576) e Anghiera (1530 apud Teixeira; Papavero, 2012). Os relatos se referem à flebotomia (sangria), prática médica muito utilizada à época;
- alguns relatos não correspondem ao conhecimento atual sobre os morcegos como, por exemplo, quando Sousa (1587 apud Varnhagen, 1879) relatou que "as fêmeas parem quatro filhos e trazem-nos pendurados ao pescoço", uma vez que os morcegos só têm um ou dois filhotes por gestação (Reis et al., 2007). Souza também classifica os morcegos como "aves-noturnas";
- nas ilustrações de Aldrovandi (1599 apud Teixeira; Papavero, 2012), os morcegos foram representados com filhotes agarrados ao corpo da mãe, em postura de amamentação (Figura 3.5).

Figura 3.5 – Vespertilio (*Vespertilio murinus*)

Fonte: Aldrovandi, U. *Ornithologiae hoc est de avibus historia, libri XII* (1599) (apud Teixeira; Papavero, 2012)

Assim como apresentado no tópico 3.2.1, para a América Espanhola, os relatos anteriores sugerem que a raiva no Brasil, no tempo da chegada dos portugueses, estava associada aos morcegos. Não foi encontrada nenhuma

citação que sugerisse a associação da raiva a outros animais. Não havia animais de grande porte; os cavalos e os bovinos foram introduzidos pelos colonizadores.

As citações referentes à raiva canina, chamada então de hidrofobia, foram encontradas a partir do início do século XIX (tópico 4.1). Esse longo período sem relatos que pudessem associar os cães à raiva, cerca de 300 anos para o Brasil, também ocorre para a América Espanhola, onde o primeiro relato conhecido é de 1709, no México, mais de 200 anos após a chegada dos espanhóis em 1492.

Os relatos mostram que a população de morcegos já existia no Brasil e em outros países das Américas, mas teria se tornado abundante após a introdução de animais de produção. Malaga-Alba (1954) e Uieda (1994) apresentaram, para o período pré-colombiano, um panorama segundo o qual a população de morcegos era provavelmente menor que a atual; as fontes de alimentos dos morcegos hematófagos eram os animais silvestres de sangue quente e o homem aborígene. Malaga-Alba (1954) acrescenta que os morcegos hematófagos ocupariam naquele momento uma área geográfica maior que antes, circunstância facilitada pela abundância de animais de produção e pelas condições geográficas. Segundo Avila Pires (1965) a doença já devia existir, de forma endêmica, entre os animais silvestres, em áreas recém-colonizadas, mas as condições artificiais criadas pelo homem, os grandes rebanhos concentrados em áreas reduzidas e o desmatamento abriram caminho à possibilidade de surtos epizoóticos de grandes proporções entre os animais domésticos. De acordo com León et al (2021), somente após a colonização e a introdução do gado ocorreria um suprimento de alimentos verdadeiramente ilimitado, à medida que as florestas eram desmatadas para pastagem, alterando o equilíbrio dos ecossistemas e proporcionado um crescimento exponencial nas populações de morcegos. Atualmente, a maioria dos abrigos dessa espécie são artificiais, tais como casas, minas e túneis para passagens de trens abandonados, túneis para passagens de água pluvial (bueiros) e outros tipos de túneis, e corresponderam a 85,8%, dos abrigos na região do Vale do Paraíba (Ferrari, 2015) e 96% dos abrigos da região noroeste (Santana et al., 2018), ambos os relatos do estado de São Paulo.

O relato do capitão de cavalos Alexandre Affonso Velloso (1783) ilustrou a situação vivida no final do século XVIII: "os quinze mil potros e bezerros nascidos anualmente nas fazendas da região seriam inumeráveis se a infinita

multidão de onças e tigres de toda a casta, jacarés, sucuriús e outros [bichos] ferozes não os devorassem… sendo também muito prejudiciais os morcegos, que têm chegado a fazer despovoar fazendas" (Bertran, 1997 apud Teixeira; Papavero, 2012). O jornal *O Patriota* (RJ) de 1814 (ed.3) relata sobre a capitania do Piauí: "em uma fazenda não se pode produzir mais de 800 a 1000 crias anualmente, não se pode extrair mais do que uma boiada de 250 a 300 bois... toda diminuição provém dos muitos morcegos que... tiram de tal sorte o sangue das crias, que as fazem perecer". Desconsiderando a menção ao tigre do primeiro relato, animal que não pertence à fauna brasileira, fica o questionamento se é possível que o "despovoar fazendas e toda diminuição provém dos morcegos" sejam menções à raiva. Ou tal situação poderia ser integralmente consequência da sangria pelos morcegos?

A partir da chegada dos europeus, o Brasil teve sua paisagem profundamente alterada. De uma floresta nativa preservada, usada apenas para extração de frutos, caça de subsistência indígena e pouquíssimo uso de recursos naturais para a construção de ocas e instrumentos rudimentares de caça e pesca, foi sendo transformada em área de atividade humana, com agricultura, pecuária e mineração intensiva, fatos associados à introdução de fauna exótica, alterando profundamente o ecossistema nativo. O aumento do número de morcegos hematófagos em uma determinada área parece estar relacionado ao processo de ocupação geográfica de espaços antes preservados, com a introdução de atividades que geram desequilíbrio ecológico como, por exemplo, monocultura, áreas de exploração de minério (garimpo), desmatamento de grandes áreas para pecuária etc., como apresentado no tópico 3.2.5.

No Brasil, em 2019, só a população bovina era de 214,7 milhões de cabeças segundo o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os animais domésticos trazidos pelos europeus, sem qualquer adaptação contra esses novos predadores, tornaram-se presas fáceis e dóceis em relação à fauna silvestre, representando uma fonte alimentar abundante que estimulou seu crescimento populacional. O *D. rotundus*, um predador hábil e provido de adaptações evolutivas que permitem a aproximação furtiva, a mordida alimentar pouco invasiva, que não induz reação ativa de dor na vítima e a saliva dotada de anticoagulante de longa duração, que mantém o sangue fluindo mesmo após o afastamento do morcego foi favorecido pela introdução dos animais de produção de grande porte nas Américas.

Os morcegos, em especial os hematófagos, sempre habitaram o imaginário das pessoas. Um exemplo de relato muito fantasioso foi publicado em 1878 nos jornais *O Monitor* (ed.209) e *Correio da Bahia* (ed.232), no qual se atribui habilidades hipnóticas aos morcegos:

> [...] esses animais singulares... tem a precaução de adormecer as vítimas, por meio de um bater de asas muito suave que proporciona um estranho atordoamento que eles executam descrevendo no seu voo círculos concêntricos cada vez mais estreitos, até que se abatem sobre alguma parte descoberta [do corpo].

Em 1796, Manuel de Mesquita Freitas, fiel administrador do grupo de infantaria nos limites entre Cachoeira do Machado e Serro Frio (MG), relatou, em carta ao Coronel Carlos José da Silva, que entre um dos motivos "que os soldados alegavam para não tirar o serviço de guarda no local, era a presença de morcegos que matavam os cavalos" (BNDigital, Carta..., 1796).

O código de posturas[2], publicado nos *Annaes da Assembleia Legislativa Provincial,* da Bahia, de 1878 (ed.1), da Vila de Nossa Senhora da Glória do Rio das Éguas, prevê no Artigo 26 que "todo morador que apresentar duzentas cabeças de morcegos ao procurador da câmara, receberá gratificação de 30 réis por cabeça".

A sujeira no chão e nas paredes das edificações (igrejas, mosteiros, teatros, seminários, entre outros), causada pela presença de morcegos, era motivo frequente de reclamação e denúncia nos jornais da época (*Correio Mercantil* – RJ, 1849, ed.249, ed.334; 1852, ed.26; 1863, ed.117).

Dos jornais da época, também se extrai o uso pejorativo da palavra "morcego" no universo político. Determinado grupo político era apelidado de "morcegos" por seus adversários em referência, por analogia, ao comportamento de "algumas castas que habitam os climas quentes de chupar o sangue do homem durante o sono" (*Correio Official* – RJ, 1844, ed.349), "ratos se transformam para morcegos e de morcegos para ratos podendo ser chamados de ratos lobishomens" (*Sentinella da Monarchia* – RJ, 1846, ed.737), "os morcegos que servirão de termo de comparação ao nobre deputado não perseguem senão os objetos de que podem tirar maior proveito para

2 O código de posturas regulamentava as normas para utilização do espaço público da cidade pelos seus residentes; equivale hoje ao Código de Leis.

alimentar-se" (*Annaes do Parlamento Brasileiro*, 1860, ed.1), "só aparecem a boca da noite como morcegos, como se tivessem receio de se mostrar muito as claras" (*A opinião Geral* – RJ, 1849, ed.3), "mas quem nos qualifica de morcegos inimigos da luz? e semelhantes aos morcegos do caquético Portugal" (*Correio da Tarde* – RJ, 1850, ed.822; 1851, ed.1.092), entre dezenas de citações.

3.2.3 Relatos sobre morcegos e a raiva no Brasil do século XX

3.2.3.1 A epidemia de Biguaçu, um marco na história da raiva

Em 1906, uma epidemia, de etiologia desconhecida, surgida em um pequeno pasto denominado Serraria, na divisa dos municípios de Biguaçu e São José, litoral de Santa Catarina, entraria para a história da raiva no Brasil e no mundo por introduzir um novo ciclo da doença: o ciclo aéreo; introduzir um novo vetor da doença e um novo reservatório do vírus da raiva: os morcegos, em especial os hematófagos. Até a ocorrência dessa epidemia, os morcegos nunca tinham tido sua importância revelada na epidemiologia da doença.

Em Serraria, a doença permaneceu por cerca de um ano em pequenos pastos da área e depois chegou ao município de Biguaçu, a 13 km de distância, produzindo tal mortalidade que, ao final de 1910, já contava 2 mil bois e cavalos mortos. Segundo relata Paulo Parreiras Horta, do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro, ao chegar à região: "tivemos a impressão perfeita da mortalidade pois os campos cheios de ossadas de animais apresentavam o quadro triste de uma zona próspera transformada em vasto cemitério" (Horta, 1911); entretanto, ele não foi o primeiro, nem o segundo pesquisador a estudar essa epizootia.

O primeiro a estudar a epidemia havia sido Constantino Stroppa, tenente veterinário do exército, que a identificou como peste bovina e propôs isolar as regiões com casos da doença, eliminar os animais doentes e queimar os cadáveres. Até esse momento, essa doença nunca havia sido observada no Brasil e na América do Sul, portanto o diagnóstico causou grande preocupação (Haupt; Rehaag, 1924).

O segundo a investigar a epidemia foi Antônio Carini (1911), diretor do Instituto Pasteur de São Paulo, enviado pela Secretaria da Agricultura do Estado de São Paulo. Em 1908, Carini relatou que a epidemia já havia vitimado 4

mil bovinos e mil equinos. Carini comenta a tendência da doença de se propagar, o fato desses animais passarem a noite soltos nas pastagens e não em estábulos e que a doença tinha duas formas clínicas bem diferentes:

> [...] em uma forma predomina os sintomas de paralisia (forma paralítica), forma muito mais frequente e na outra, ao contrário, é de excitação (forma furiosa), agitação, o animal afetado ataca pessoas e outros animais. Os sintomas eram os mesmos em bovinos e cavalos. Cita também: a desordem na marcha, especialmente no trem posterior, o fato dos animais não ruminarem mais e não encontrarem descanso em pé ou deitados. Os sintomas duram dois ou três dias, a paralisia se acentua, os animais tombam e não conseguem mais se erguer. A duração total da doença é de apenas alguns dias e as duas formas terminam em completa paralisia. (Carini, 1911)

Carini (1911) identificou a epidemia como raiva e fez o diagnóstico positivo em bovinos e cavalos, observando corpúsculos de Negri nos tecidos coletados e realizando passagens em coelhos. Lutz (1908), pesquisador do Instituto Bacteriológico de São Paulo, detectou casos isolados de raiva em equinos em São Paulo e relatou que os equinos "sofriam muito de mordeduras de morcegos", porém sem relacionar a doença à mordedura dos morcegos (Lutz, 1908 apud Brasil-MAPA, 1988). Carini (1911) levanta a hipótese de que os morcegos poderiam ser os transmissores da doença para os herbívoros considerando o relato dos colonos da região da ocorrência de morcegos sobrevoando o rebanho, animais mordidos por morcegos e a notável desproporção entre os poucos cachorros raivosos e o grande número de cavalos e bovinos raivosos no local. A mesma observação em relação aos cães também foi relatada por Haupt e Rehaag (1924), veterinários alemães que estudaram a epidemia entre 1914 e 1916, convidados pelo governo estadual de Santa Catarina: "Na época em que grassava a raiva dos cachorros em Blumenau, não tinha epizootia nos bovinos e cavallares, e quando começou aquela não tinha cães raivosos".

A hipótese do envolvimento dos morcegos no ciclo da doença não foi bem recebida por pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (RJ), apesar dos diagnósticos positivos de raiva nos bovinos e cavalos obtidos por Carini, pois, naquele momento, só os carnívoros eram aceitos como transmissores da doença. A ausência de cães no ciclo epidêmico era apontada como

argumento contra a existência de uma epidemia de raiva no local. Mesmo após a eliminação de 6.799 cães em seis meses, na área de foco da epidemia, no município de Biguaçu, em 1912 os casos de raiva tomaram maiores proporções e estenderam-se a outros locais (Torres; Queiroz Lima, 1935).

O Ministério da Agricultura, diante "das dificuldades de diagnóstico da epizootia e o consequente embaraço para aplicação da necessária profilaxia" solicitou uma comissão ao Instituto Oswaldo Cruz, chefiada pelo médico Parreiras Horta, que lá esteve duas vezes (BNDigital, Relatório do Ministério da Agricultura/RJ, 1911, ed.1). Nesse momento, a epidemia já atingira os municípios de São José e Palhoças e havia chegado à Argentina, ao Uruguai, ao Paraguai e ao Chaco Boliviano, e ameaçava se alastrar por outras áreas de pecuária no Brasil. A Argentina e o Uruguai também mandaram comissões para estudar a epidemia. Os técnicos da comissão argentina e uruguaia confirmaram a epizootia como raiva (Teixeira, 1995). A epizootia causou grandes perdas econômicas, pois, além da mortalidade dos animais, a Argentina realizou fiscalização na região de fronteira para impedir a entrada de gado brasileiro no país (*Correio Paulistano* – SP, 1911, ed.17.171) em razão da grande mortalidade que estava ocorrendo em Santa Catarina.

Em extensa nota preliminar, em janeiro de 1911, Parreiras Horta reconheceu duas formas de manifestação da doença: "uma paraplégica e uma forma que se poderia quase denominar furiosa". Realizou dezesseis autópsias, a partir das quais concluiu que as únicas lesões macroscopicamente observadas estavam localizadas no sistema nervoso. Com as amostras de sangue, líquido cefalorraquidiano e emulsão de órgãos de animais doentes, foram inoculados vitelos, todos negativos. A comissão voltou ao local. Foram feitas culturas de sangue, coração e outros órgãos, com resultados negativos. No relatório, Horta declarou:

> [...] verificada assim a ineficácia dos nossos esforços nas várias tentativas feitas, em virtude das lesões encontradas no sistema nervoso central, resolvemos concentrar ali nossos estudos e conclui: tivemos que chegar à convicção que se trata de moléstia nova, ainda não descrita que apresenta pontos de contato com a meningite de Saxe e a raiva e com a raiva os pontos de contato são maiores, contudo, não encontramos corpúsculos de Negri. A transmissão aos cachorros e coelhos foi tentada e nada obtivemos que pudesse capitular raiva. (BNDigital, Relatório do Ministério da Agricultura/RJ, 1911, ed.1)

A epizootia se alastrou por uma grande área. O boletim do Serviço de Profilaxia antirrábica de Santa Catarina relatou 158 animais mortos em um mês (15 de agosto a 14 de setembro de 1913), nas cidades de Blumenau, Brusque e Barracão, e mais 27 animais mortos em cidades vizinhas. O boletim apontou o risco de a epidemia chegar ao Paraná e registrou quase 9 mil cães sacrificados até aquele momento (*O Dia* – SC, 1913, ed.7.353).

A epidemia se prolongou até 1916, apesar dos esforços da comissão especial de profilaxia nomeada pelo Ministro da Agricultura, Pedro de Toledo, em 1911, comandada pelo médico Armando Rocha (BNDigital, Relatórios do Ministério da Agricultura/RJ, 1911, ed.1). Carneiro (1936) apresenta a evolução temporal da primeira epidemia conhecida de raiva transmitida por morcegos no Brasil, nos municípios de Santa Catarina, no período entre os anos de 1908 e 1914, que atingiu uma área de 170 quilômetros de extensão e 60 quilômetros de largura, ao lado do mar, sem, contudo, atravessar a Serra do Mar, que tem altura média de 500 metros.

Segundo Torres e Queiroz Lima (1935), desde o começo da epizootia, formou-se entre os criadores a crença de que a doença era causada pelos morcegos, mas, para se provar o envolvimento dos morcegos na epidemia de Biguaçu, faltava o isolamento do vírus da raiva, o que foi feito em 1916, por Haupt e Rehaag, com a inoculação por via intramuscular de uma emulsão do cérebro de um morcego suspeito que havia sido coletado mordendo uma vaca, em um coelho e uma cobaia. Os animais desenvolveram raiva paralítica e apresentaram corpúsculos de Negri no cérebro. O morcego foi identificado como *Phyllostoma superciliatum* (atualmente denominado *Artibeus lituratus*, morcego de hábito alimentar frugívoro). Baer (1975) não discute a identificação desse morcego, entretanto, sobre o relato dos mesmos autores, feito em 1914, de outro morcego *P. superciliatum*, coletado às 8 horas num estábulo quando estava mordendo um bezerro, Baer considera que a identificação foi inapropriada e que se tratava de um morcego *Desmodus rotundus.* Apresentou como argumentos a distância entre os dentes incisivos, assim como o tipo de ferida produzida e a localização das mordidas, características do morcego *D. rotundus,* além do período de incubação do vírus no bezerro. O relato causou controvérsia pois, além de ser primeira vez que se relatava o isolamento do vírus da raiva em um morcego, esse morcego era um frugívoro que apresentava um comportamento não reconhecido por estudiosos desses animais, de pousar no dorso de um outro animal e mordê-lo. A identificação

desse morcego permanece um tema controverso. Esse seria então o primeiro isolamento do vírus da raiva em um morcego no Brasil.

Sobre a epidemia, Haupt e Rahaag (1924) relataram que no começo foram observados poucos casos da enfermidade, e que os casos aumentaram sucessivamente e, num prazo de oito semanas no máximo, havia um número maior de animas atacados. A epizootia diminuía em tempo variável e, geralmente, desaparecia de três a seis meses após os primeiros casos. De um lugar para o outro, a epizootia propagava-se devagar, nos vales em direção para cima ou para baixo dos rios e ribeirões e, muitas vezes, precisava de alguns meses para afetar uma região de diâmetro de poucos quilômetros. As perdas de animais eram maiores quanto mais próximo da mata fosse o pasto.

Esse minucioso trabalho de observação de Haupt e Rahaag (1921, 1924 e 1925) confirmava a hipótese de Carini. Segundo esses autores, a área de mata fechada, entre serras, dividida por um rio de grande largura, tornava a região intransitável para cães e, associando esses fatos à existência de mortalidade dos dois lados do rio e sobrevoos e ataques diurnos de morcegos, concluíram que a raiva naquela área havia sido transmitida por morcegos e argumentaram que a identificação das espécies de morcegos não era importante quanto às medidas profiláticas da epizootia e que todas as espécies eram sujeitas à infecção pela raiva.

3.2.3.2 Os estudos sobre morcegos e a raiva na primeira metade do século XX

Várias epidemias de raiva em animais de produção foram relatadas no Brasil nos anos que se seguiram à epidemia de Biguaçu. Carneiro e Freitas Lima (1927) descreveram uma epidemia de raiva no litoral paranaense ocorrida em 1926. Souza (1929) descreveu, em Mato Grosso, situação semelhante à observada na epidemia de Biguaçu, entre os anos de 1925 e 1928, envolvendo a morte de 3.385 bovinos, 182 equinos e 230 suínos. Carneiro (1936) apresentou dados da epidemia de raiva ocorrida no Espírito Santo entre os anos de 1925 e 1928, com o registro de 1.758 casos em bovinos, 163 em equinos e 203 em muares, e da epidemia no Rio Grande do Sul, em 1926, com a morte de 1.175 bovinos, 428 equinos, 16 suínos e 12 ovinos.

Blanc de Freitas (1929 apud Torres; Queiroz Lima, 1935) fez experimentos com morcegos, realizando inoculações em série do vírus fixo da raiva

e observando os sintomas da doença nos morcegos. Ele concluiu: "que o cão não é o único e principal propagador, animais selvagens cooperam para sua disseminação, sendo o morcego um veículo provável", contudo ele não observou a transmissão da doença para animais sãos postos na mesma gaiola com os morcegos infectados, tampouco de morcegos inoculados com o vírus para morcegos sãos. Muitos fatores poderiam explicar a não disseminação da doença para animais sãos na mesma gaiola. Blanc de Freitas trabalhou com morcegos frugívoros e insetívoros das famílias Phyllostomidae e Emballorunidae. A manifestação da doença nos morcegos é predominantemente paralítica e o período de incubação de três a quatro dias observado pelo autor sugere que o título do vírus fixo inoculado nos morcegos era muito alto, produzindo a doença muito rapidamente, em especial para os morcegos Emballorunidae, que são de pequeno porte (4 a 7 gramas), com mordida muito pouco penetrante em função da dentição minúscula.

Na década de 1930, ocorreram epidemias em bovinos no Brasil, Colômbia, Bolívia, Venezuela, México e na Ilha de Trindade e Tobago. Em Trindade, a epidemia atingiu 2 mil animais e 53 pessoas. A doença foi inicialmente diagnosticada como botulismo nos animais e como poliomielite em humanos, porém Hurst e Pawan (1931 e 1932) observaram o grande número de mordidas de morcegos hematófagos em bovinos que posteriormente morreram, sugerindo que os morcegos eram os responsáveis pela transmissão da doença. Os autores relataram também a ausência de cães na epidemia, mas consideravam que faltavam provas de que o morcego fosse o transmissor da doença para as pessoas. Os primeiros morcegos enviados para o diagnóstico da epidemia de Trindade eram morcegos *Artibeus planirostris*, frugívoros, capturados durante o voo, e os resultados foram negativos. Posteriormente, se confirmou a raiva com o isolamento do vírus em mais de duas dezenas de morcegos frugívoros e hematófagos. Na epidemia de Trindade, em 1927, foi feito o primeiro relato de morte humana por raiva transmitida por morcego, com o diagnóstico confirmado em 1931 (Baer, 1991).

Queiroz Lima e Salles (1933) tentaram demonstrar experimentalmente a transmissão do vírus da raiva do morcego para os bovinos. Em um experimento, colocaram morcegos que supunham estar sãos para se alimentarem em bovinos experimentalmente infectados com o vírus da raiva, durante os dias do período da doença dos bovinos, com o objetivo de verificar se os morcegos se infectavam, porém o resultado foi negativo. Em um segundo

experimento, inocularam morcegos hematófagos com o vírus da raiva e os colocaram em convivência com outros morcegos hematófagos que supunham sãos e verificaram que um dos morcegos inoculados havia transmitido a doença a um dos morcegos sãos. Em um terceiro experimento, quatro morcegos *D. rotundus* inoculados com o vírus da raiva transmitiram a doença a bovinos sãos, e as glândulas salivares de um dos morcegos, quando inoculada em uma cobaia, produziu raiva em dezoito dias. As experiências foram objeto de críticas dos próprios autores, que sugeriam sua repetição para confirmação utilizando bovinos que deviam provir de local longe de focos de epidemia de raiva.

Ainda em 1933, em outros estudos, Queiroz Lima inoculou uma suspensão de material nervoso e glândulas salivares de dois morcegos *D. rotundus* positivos para raiva (um encontrado morto e outro capturado vivo, ambos no mesmo estábulo), em coelhos, cães, bovinos e cobaias. Os animais inoculados apresentaram sintomas típicos da raiva e tiveram a doença confirmada pela presença de corpúsculos de Negri e pela prova biológica de inoculação em camundongos (IC) (Torres; Queiroz Lima, 1935).

Camará Martins (1934 apud Torres; Queiroz Lima, 1935), realizou um experimento inoculando uma suspensão do cérebro de um *D. rotundus* capturado em foco de raiva, em um coelho, que apresentou os sinais clínicos típicos de raiva e, no exame histopatológico, a presença de corpúsculos de Negri.

Em 1934, outro experimento teve sucesso em provar o papel dos morcegos no ciclo da raiva. Morcegos *D. rotundos* foram trazidos de área de foco de Santa Catarina e mantidos em cativeiro alimentando-se em três bezerros, nascidos e criados em área livre de raiva, e que acabaram morrendo de raiva. Os morcegos, que morreram durante o experimento, também foram submetidos ao exame histológico e foi comprovada a doença. Além do morcego *D. rotundus*, os autores relatam também a detecção da doença em cinco morcegos hematófagos *D. ecaudata*, capturados no mesmo local que os *D. rotundus* (Torres; Queiroz Lima, 1935).

Entre 1932 e 1934, na Ilha de Trindade, Pawan estudou uma epidemia de raiva que levou à morte milhares de bovinos e 89 humanos e isolou o vírus em 64 morcegos *D. rotundus*, 4 morcegos frugívoros *A. planirostris* e, pela primeira vez, o vírus da raiva de um morcego insetívoro (Pawan, 1936).

Ditmars e Greenhall (1935 apud Clarck; Dunn, 1932) mantiveram pela primeira vez *D. rotundus* em cativeiro no Panamá por muitos meses,

alimentando-os com sangue desfibrinado. Posteriormente, outros autores confirmaram que os morcegos podem sobreviver por longos períodos em cativeiro em aparente bom estado de saúde (Almeida et al., 2009; Barnard, 1995; Souza et al., 2009; Winsatt; Guerriere, 1961).

Assegurar a sobrevivência de morcegos *D. rotundus* em cativeiro tornou possível realizar experimentos como os de Pawan (1936), que visavam conhecer o curso clínico da doença, estabelecer os períodos de infecção e morbidade e, em especial, as formas de transmissão da doença. Alguns pesquisadores desse período relataram o estado de portador assintomático em morcegos, no qual o animal, quando experimentalmente infectado, podia transmitir continuamente o vírus na saliva por diversos meses sem manifestar qualquer anormalidade, e a ocorrência da forma furiosa de raiva, seguida de recuperação (Hurst; Pawan, 1932; Queiroz Lima, 1934; Torres; Queiroz Lima, 1935; Torres; Queiroz Lima, 1936); entretanto, o estado de portador assintomático e a forma furiosa seguida de recuperação não foram confirmados nos experimentos realizados por Moreno e Baer (1980), que não observaram qualquer animal que adoecesse e morresse excretando vírus na saliva como portador, qualquer animal que adoecesse e se recuperasse da doença e nem algum animal que excretasse vírus na saliva e permanecesse saudável.

A ausência de sintomas em morcegos experimentalmente e naturalmente infectados continuou a ser relatada em morcegos não hematófagos (Sulkin et al., 1959) e em morcegos *D. rotundus* (Sétien et al., 1998; Almeida et al., 2005; Rodrigues; Tamayo, 2000; Souza et al., 2009). Uma possível explicação poderia ser o período de evolução da doença muito curto. Almeida et al. (2005) relataram que o desenvolvimento da doença era rápido em morcegos *D. rotundus* experimentalmente infectados, com período entre 18 e 48 horas entre o início dos sintomas e a morte. Os primeiros sinais observados eram dificuldade de se manter apoiado nos pés e polegares e falta de coordenação motora.

O período de evolução da doença, observado em raposas naturalmente infectadas, também pode ser curto, entre um e três dias (Carey, 1985), mas, como esses carnívoros apresentam raiva furiosa e têm porte físico muito maior que um morcego, a mudança de comportamento e os sinais clínicos não devem passar despercebidos. Sétien et al. (1998), Almeida et al. (2005) e Souza et al. (2009) não observaram sinais de raiva furiosa em morcegos experimentalmente infectados.

Pawan (1936) manteve morcegos frugívoros *A. planirostris* em cativeiro em coabitação com *D. rotundus*, na tentativa de comprovar que aqueles se contaminavam através de interações com o morcego hematófago, porém os dois experimentos não foram conclusivos.

Em 1932, Tellez Girón (apud Acha, 1967 e Flores-Crespo, 1991) reproduziu a doença experimentalmente em bovinos, relatando as lesões características da raiva nos animais e demonstrando que a saliva de bovinos era infecciosa. Em 1944 e 1945, em um surto da doença, estudado no México, o vírus foi isolado em bovinos e morcegos *D. rotundus* e demonstrou que a enfermidade conhecida no México, na Colômbia, na Costa Rica e no Paraguai como *hiula*, *derriengue*, *tronchado y renguera* e *tumbi baba* correspondia ao mal das cadeiras no Brasil e Argentina. Todos os nomes se referem ao sintoma de paralisia do trem posterior observada nos animais de produção com raiva.

As pesquisas do início do século XX, realizadas no Brasil e em Trindade, mudaram o conceito clássico de que só os animais carnívoros eram responsáveis pela transmissão da doença, sobretudo os cães. Esses experimentos também estabeleceram as formas de manifestação da doença em morcegos como paralítica ou furiosa, as manifestações clínicas da doença e o período de incubação tanto nos morcegos quanto nos animais para os quais eles transmitiam a doença.

Nesses estudos, a mordedura foi estabelecida como a forma de transmissão da raiva dos morcegos para outros animais. Em relação à transmissão do vírus entre os morcegos, Augusto Ruschi (1952) relatou, no Brasil, a presença de grutas e cavernas com mais de 10 mil morcegos de diversas espécies em coabitação com centenas de *D. rotundus*. Essa observação o levou a sugerir que o vírus da raiva poderia estar em suspensão em ambiente de cavernas e ser transmitido a outras espécies não hematófagas de morcegos que coabitavam a caverna.

Para comprovar sua hipótese, Ruschi (1952) colocou na Gruta de Canaan (Espírito Santo), que era habitada por cerca de 400 *D. rotundus*, gaiolas especiais penduradas a um metro e meio do chão com camundongos, cuícas e ratos e os manteve por 25 dias. Como controle do experimento, manteve gaiolas com camundongos, cuícas e ratos vacinados para raiva. Quando os cérebros dos animais não vacinados foram examinados por testes histopatológicos e testes de inoculação em animais de laboratório, os resultados foram

positivos para raiva e negativos no grupo controle. Ruschi considerou que a contaminação se deu por inalação do vírus em suspensão no interior da caverna. Alertou para a necessidade de caçadores se vacinarem e vacinarem seus cães, assim como espeleólogos e todos os profissionais que realizam trabalhos de campo, antes de entrar em cavernas habitadas por morcegos. Anos mais tarde, essa recomendação seria normatizada pela Organização Mundial da Saúde (2005) e pelo Ministério da Saúde do Brasil (2014).

A hipótese de Ruschi de transmissão aérea do vírus seria novamente comprovada experimentalmente por Constantine (1962 e 1967), que relatou a transmissão do vírus através de aerossóis na caverna Frio Cave, no Texas (Estados Unidos), habitada por milhões de morcegos insetívoros *T. brasiliensis*. Em vários experimentos realizados entre 1960 e 1963 nas cavernas Frio Cave e Lava Cave, diversas espécies de animais foram mantidas em gaiolas que ficaram expostas à atmosfera do interior das cavernas. Em alguns experimentos, foi permitido o contato dos animais nas gaiolas com vertebrados, artrópodes, excretas (fezes e urina) e em um dos experimentos os animais tiveram contato apenas com a atmosfera das cavernas. Além de mamíferos (raposas-cinzentas e vermelhas, coiotes, gambás, cangambás, bassariscos (*Bassariscus astutus)*, guaxinins, cães, gatos, roedores de várias espécies, linces, macacos-da-noite e macacos-de-cheiro), foram mantidos em gaiolas cobras (*Elaphe guttata*), aves de rapina, falcões (*Buteo jamaiscencis* e *Falco sparverius*), corujas (*Tyto alba*) e urubus-de-cabeça-vermelha (*Cathartes aura*).

Ao final dos experimentos, 41 animais desenvolveram raiva: 20 raposas (15 raposas-cinzentas e 5 raposas-vermelhas), 14 coiotes, 5 gambás, 1 bassarisco e um morcego *T. brasiliensis*. No experimento, no qual o único contato dos animais era com a atmosfera da caverna, todos os quatro coiotes e quatro raposas-cinzentas desenvolveram raiva. Nenhum roedor, ave ou réptil desenvolveu raiva. Constantine concluiu que a transmissão por aerossóis em cavernas só ocorre em condições muito específicas: alta temperatura, alta umidade e ventilação precária.

A micção e a defecação dos morcegos formam uma grande quantidade de guano nos abrigos, resultando na possibilidade de vírus em aerossóis. É possível que a transmissão vertical do vírus entre morcegos em áreas fechadas (cavernas, grutas, porões, entre outros) resulte no transporte de vírus pelo ar (Constantine, 1962, 1967). Constantine et al. (1968) detectaram o vírus da

raiva no rim de 7 entre 23 morcegos infectados, sugerindo que seria possível a transmissão através da urina; entretanto, o vírus não foi detectado na urina.

Morcegos naturalmente infectados apresentaram vírus na mucosa nasal, o que pode implicar na transmissão do vírus entre morcegos que vivem em áreas fechadas. Segundo Constantine et al. (1972), a mucosa nasal pode ser a potencial porta de entrada em infecção natural, via aerossóis, e porta de saída através da qual o vírus é expelido no ar. Steece e Calisher (1989) ressaltam a via respiratória como o principal meio de contágio entre os morcegos.

Em 1952, Ruschi publicou a primeira lista de morcegos positivos para raiva no Brasil, com quinze espécies de morcegos não hematófagos e duas de hematófagos (*D. rotundus* e *D. ecaudata*). Atualmente, a lista de morcegos brasileiros diagnosticados com raiva consta de 45 espécies (tópico 4.2.4).

Além dos anos de estudos em campo, Ruschi construiu, em 1952, no Museu Mello Leitão, no Espírito Santo, um morcegário, com cavernas artificiais em pedra e cimento, vedado com telas, no qual havia espaço para exercícios de voo, pequenas árvores frutíferas e arbustos, um filete de água escorrendo em canal, que terminava em um pequeno lago onde eram mantidos peixes de pequeno porte. Nesse cativeiro, realizou estudos de comportamento, alimentação e reprodução de morcegos. A estrutura montada mostra a preocupação em oferecer um ambiente adequado aos animais, conferindo qualidade de vida e limitando o estresse do confinamento em cativeiro, resultando, assim, em maior confiabilidade aos estudos.

Baer e Smith (1991) chamaram a atenção para o fato de que os historiadores negligenciaram a descoberta simultânea de raiva em morcegos insetívoros no Brasil, na década de 1920, e em morcegos frugívoros em Trindade durante os anos 1930. Dessa forma, apesar da importância desses achados, a raiva em morcegos não hematófagos só recebeu atenção em 1953, após o relato de um menino de sete anos mordido por um morcego insetívoro *Dasypterus floridanus* (nomenclatura atual *Lasiurus intermedius*), infectado pelo vírus da raiva no Estado da Flórida, Estados Unidos, onde, até então, a raiva em morcegos não hematófagos não era conhecida. Pelo relato, em uma fazenda, o menino procurava uma bola perdida entre arbustos, por volta de 10h30 da manhã, quando o morcego voou e o atingiu na região peitoral, mordendo-o. O dono da fazenda, por conhecer os morcegos hematófagos do México, levou o morcego para ser examinado. Tratava-se de uma fêmea lactante. O menino recebeu tratamento pós-exposição e sobreviveu (Venters et al., 1954).

Uma pesquisa feita com 252 morcegos coletados em um raio de 35 milhas dessa fazenda apresentou seis morcegos insetívoros positivos para raiva, quatro deles (todos *D.)* coletados na fazenda ou nas proximidades. Dois morcegos (um *D. floridanus e* um *Lasiurus seminolus)* foram coletados a 25 e 30 milhas do epicentro do caso. Trezentas milhas distante da fazenda, outra pesquisa com 132 morcegos apresentou resultados negativos para raiva (ibidem).

O que chama a atenção nesse relato, e que depois se tornaria comum na maioria dos relatos envolvendo pessoas e morcegos não hematófagos, é que, quando os morcegos chegam para o diagnóstico de raiva, normalmente alguma pessoa envolvida no incidente tem conhecimento da relação entre os morcegos e a raiva. Caso contrário, é comum, ainda hoje, o descarte do animal, sem dar maior importância à mordida e sem procurar assistência médica. Outro fato que se tornaria frequente nos relatos que se sucederiam é o caráter acidental do evento de 1953. O morcego doente se assustou com a movimentação dos arbustos à sua volta e voou sem orientação definida, atingindo o menino na região peitoral e aplicando-lhe uma mordida defensiva. Também se tornaria comum nos relatos de casos envolvendo morcegos a citação de que o morcego atacou a pessoa, mesmo quando as circunstâncias demonstravam o caráter acidental e defensivo do evento, o que é explicado pela manutenção dos mitos, lendas, medo e crendices que acompanham qualquer incidente relacionado a esses animais.

O artigo de Venters et al. (1954) inicia-se com a seguinte frase: "Somente um profissional de saúde com uma mente espetacularmente controlada encontrará pouco interesse na experiência incomum relatada neste artigo". Esse evento fez com que se iniciassem estudos sobre raiva em morcegos não hematófagos, como reservatórios do vírus, nos Estados Unidos. Muitas pesquisas se desenvolveram naquele país nos anos seguintes. Em 1954, na Califórnia e no Texas seria feito o primeiro diagnóstico de raiva no morcego insetívoro *T. brasiliensis* (Enright et al., 1955; Sullivan et al., 1954).

Um estudo retrospectivo em morcegos nos Estados Unidos relatou um caso humano de raiva em 1951. Uma mulher de 43 anos, do Texas, foi mordida por um morcego no antebraço esquerdo. Ela morreu dezesseis dias após a mordida e foi diagnosticada como poliomielite bulbar. Com o relato de Venters et al. (1954), o material cerebral da vítima foi examinado e corpúsculos de Negri foram encontrados, porém, como as amostras haviam sido formalizadas, não foi possível o isolamento do vírus (Messenger; Rupprecht;

Smith, 2003). Segundo Baer (1975), possivelmente trinta anos antes, a presença do vírus em morcegos insetívoros já ocorria nos Estados Unidos e, portanto, é muito anterior ao seu reconhecimento.

Baer (1975), em seu livro *A história natural da raiva*, listou os primeiros registros de morcegos não hematófagos positivos para raiva e relatou a ocorrência de apenas seis registros de morcegos positivos até os anos 1950, todos fora dos Estados Unidos. Menos de uma década depois, mais de 600 casos de raiva em morcegos haviam sido relatados em 39 estados norte-americanos, envolvendo 25 das 36 espécies de insetívoros descritos no país (CDC, 1963 apud Baer, 1975). O maior número de isolamentos do vírus foi feito no morcego insetívoro *T. brasiliensis* (Enright, 1962).

Na década de 1990, segundo Baer e Smith (1991), o vírus já havia sido isolado de todos as espécies de morcegos norte-americanos que foram adequadamente amostradas. Em 2010, foram reportados casos em 48 estados, mostrando que a raiva em morcegos estava amplamente distribuída no território norte-americano. Em 2011, os morcegos ocuparam o terceiro lugar, com 1.380 casos de raiva, representando 22,9% do total de casos, superados apenas pelos guaxinins (*P. lotor*), com 1.981 casos, e os cangambás, com 1.627 casos (Blanton et al., 2012).

Veeraraghavan (1954b) relatou o primeiro caso de raiva humana na Índia após mordida de morcego. O caso ocorreu no distrito de Srikakulam, no estado de Andhra. O paciente era um armador de ferrovia que pegou um morcego ferido e foi mordido no antebraço, perto do pulso. Cerca de três meses depois, ele desenvolveu raiva e morreu em quatro dias.

Nas décadas de 1950 e 1960, o vírus da raiva foi isolado de várias espécies não hematófagas em muitos países. No Canadá, o primeiro diagnóstico de raiva em morcego foi feito em 1957, em Vancouver, no morcego insetívoro *Eptesicus fuscus*. Esse primeiro achado resultou no aumento do envio de morcegos para diagnóstico e, entre 1957 e 1963, o vírus foi isolado em quatro outros *E. fuscus*, um *Myotis lucifugus* e um *Lasionycteris noctivagans*. No período de 1963 a 1967, 44 outros morcegos foram detectados positivos: 32 *E. fuscus*, 3 *Lasiurus cinereus*, 3 *L. noctivagans, 2 M. lucifugus, 1 Lasiurus borealis*, 1 *Pipistrellus subflavus*, 1 *Myotis keenii* e 1 morcego não identificado (Avery; Tailyour, 1960; Beauregard, 1969; Beauregard; Stewart, 1964). O aumento do número de espécies detectadas com raiva é um reflexo da maior amostragem a cada período.

No México, Villa-Ramirez (1966) isolou o vírus da raiva do morcego hematófago *D. youngi*. O mesmo autor, em 1967 (apud Amorim; Silva; Silva, 1970), detectou a presença do vírus da raiva em 53 espécies de morcegos, das 154 identificadas no México, naquele momento.

Na Argentina a primeira comunicação científica do isolamento do vírus da raiva em morcego não hematófago foi publicada por Silione et al. em 1971 (apud Gury-Dhomen; Mena Segura; Larghi, 1998) no morcego insetívoro *T. brasiliensis*, porém, em pesquisas retroativas nos arquivos do Instituto Pasteur de Buenos Aires, foram encontrados os registros do isolamento do vírus nos morcegos *L. cinereus*, e *T. brasiliensis* em 1969, e um morcego não hematófago não identificado em 1966.

Na Iugoslávia, Nikolic e Jelesic (1956) relataram o isolamento do vírus em três morcegos insetívoros *Nyctalus noctula*. Na Alemanha, o primeiro diagnóstico de raiva em morcego foi feito em 1954 em Hamburgo (Muller; Cox; Muller, 2004). Nos anos seguintes, o vírus da raiva foi isolado de morcegos em muitos países da Europa. Em 1985, na Dinamarca, país considerado livre da raiva, foi registrada uma epidemia de raiva em morcegos *Eptesicus serotinus* e, no final do século, a doença havia alcançado os morcegos de 17 países europeus, com mais de 600 casos. Morcegos positivos para a raiva foram encontrados na Polônia, Iugoslávia, Turquia, Tchecoslováquia, França, Espanha, Suíça, Eslováquia, Ucrânia, Reino Unido, Alemanha, Finlândia, dentre outros (King; Haagsma; Kappeler, 2004).

Devido ao caráter acidental e raro da ocorrência de raiva em humanos transmitida por morcegos insetívoros na Europa, o tema não tem a relevância que adquire nos países nos quais habitam os morcegos hematófagos, em especial o *D. rotundus*.

3.2.3.3 Os estudos sobre morcegos e a raiva na segunda metade do século XX

No Brasil vários pesquisadores estudaram ativamente a raiva em morcegos nas décadas de 1950, 1960 e 1970. Bauer (1956) relatou o isolamento do vírus em quatro morcegos *D. rotundus*. Silva, Rivelio e Nilsson (1961) isolaram o vírus da raiva do morcego onívoro *Phyllostomus hastatus hastatus* coletado no Rio de Janeiro. Bauer e Crusius (1965, apud Amorim; Silva; Silva, 1970) relataram o isolamento em morcegos insetívoros *T. brasiliensis.* Sugay

e Nilsson (1966) isolaram o vírus de onze morcegos hematófagos *D. rotundus* capturados no estado de São Paulo. Silva e Souza (1968) isolaram o vírus do morcego hematófago *Diaemus youngi*. Silva e Alencar (1968) isolaram o vírus de glândulas salivares do morcego carnívoro *Chrotopterus auritus.* Amorim, Silva e Silva (1970) relataram o isolamento do vírus em morcego insetívoro *Histiotus velatus* coletado em Santa Catarina.

No relatório de atividades do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, referente ao período de 1950 a 1956 (Coelho; Alves Filho; Moreira, 1958), há o relato de duas pessoas que receberam tratamento antirrábico após mordeduras por morcegos hematófagos no ano de 1951. Freitas et al. (1971) complementam esses dados com mais 13 casos de tratamento no instituto, no período de 1952 a 1962.

Freitas et al. (1971) relatam a ocorrência de mordeduras por morcegos hematófagos em pessoas no dormitório coletivo do terceiro pavimento do abrigo de crianças Fundação Romão de Matos Duarte, no Rio de Janeiro, em 1967, com reincidência em 1968 e 1969. Em 1967, nove pessoas (oito crianças e um adolescente) foram mordidas, e em 1968 foram cinco adolescentes. Nesses casos, foi feita apenas limpeza e tratamento das feridas. Quando da reincidência em 1969, as seis crianças e os dois adultos vítimas das mordidas foram atendidos pelos médicos do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro e algumas receberam tratamento antirrábico com soro-vacina. Entre as oito pessoas de 1969, havia coincidência de três que já haviam sido sangradas em 1967. O abrigo dos morcegos era um túnel de minério, no qual foram capturados sete *D. rotundus*, negativos para raiva.

O controle da raiva em animais domésticos, em especial a raiva canina, era prioridade no país e, fora do ambiente de pesquisa científica, os morcegos chegavam aos laboratórios da rede municipal, estadual e federal, de forma esporádica, em números baixos, em geral trazidos por pessoas que conheciam seu papel no ciclo da doença. Dessa forma, os registros de casos de raiva em morcegos até as décadas de 1970 e 1980 eram poucos. Em Minas Gerais, como exemplo, o diagnóstico de raiva em morcegos era feito desde 1969; entretanto, deste ano até 1995 foram realizados apenas 240 exames (Pacheco, 2005). Os boletins da defesa sanitária animal do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) registram apenas 29 morcegos hematófagos (7 em 1970 e 22 em 1979) e um não hematófago (1979) positivos para raiva. Esses números sobem lentamente e, no período de

1982 a 1989, 89 morcegos hematófagos e 2 não hematófagos são reportados positivos nos boletins. No período de 1990 a 1998 (último ano de publicação do boletim), 93 morcegos hematófagos e 25 não hematófagos são relatados positivos para raiva (Brasil-MAPA, 1971-1998). Os números podiam subir momentaneamente após o registro de um caso humano transmitido por morcego, mas, no âmbito do Ministério da Agricultura, a prioridade era o controle químico da população de morcegos hematófagos que é apresentado no tópico 3.2.5.

O método de vigilância para raiva, usado para morcegos no Brasil, era, e ainda é, a vigilância passiva, na qual as equipes são acionadas mediante reclamações de munícipes para atendimento de ocorrências de adentramento e/ou presença de colônias desses animais em edificações humanas, causando importúnio pelo odor, barulho e sujeira das fezes (São Paulo, 2017).

Apesar do método de vigilância ser passivo, o número de diagnósticos em morcegos foi aumentando nos anos seguintes, impulsionado tanto pelo controle da raiva na espécie canina, que deu maior visibilidade a outros transmissores da doença, quanto pela repercussão na mídia dos casos humanos de raiva transmitidos por morcegos, assim como pelo relato de munícipes do encontro de morcegos, em ambiente doméstico e peridomiciliar. Em Minas Gerais, como exemplo, os dados apresentados por Pacheco (2005) mostram que, de 1996 a 2003, foram realizados 1.088 exames, número cinco vezes maior que os 240 em 27 anos (1971 a 1979). Outro exemplo é a cidade de São Paulo, na qual o Centro de Controle de Zoonoses, atualmente denominado Unidade de Vigilância em Zoonoses (UVZ), que iniciou o diagnóstico de raiva nesses animais em 1985, registrou o primeiro diagnóstico positivo em 1988, um morcego insetívoro *Nyctinomops macrotis*. Até 1992, a média anual de morcegos processados era de 53 e, ao final da década, já eram mais de 500 morcegos diagnosticados ao ano. Nesse período, a cidade já era considerada área de raiva sob controle para a variante canina, com os últimos casos de raiva humana e animal relatados em 1981 e 1983, respectivamente (Almeida et al., 2011b, 2015). A UVZ de Campinas que, iniciou a vigilância passiva de morcegos em 2010, registrou uma média de 536 morcegos recebidos ao ano (Dias et al., 2019).

Como já mencionado, um dos fatores que impulsionou a pesquisa do vírus da raiva em morcegos foi o registro de casos humanos da doença transmitidos por esse animal. Estudos em diferentes regiões do Brasil apontam

a mudança no perfil epidemiológico da doença, com diminuição acentuada dos casos notificados em caninos e felinos e aumento significativo de casos em morcegos e silvestres terrestres (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011). A mudança do perfil epidemiológico da doença, com o aumento de casos em humanos e em animais, transmitidos por variantes associadas a morcegos, é apresentada no tópico 4.2.

A contínua expansão territorial humana, com o avanço urbano em áreas antes preservadas, foi outro fator que impulsionou a presença de morcegos em ambiente peridomiciliar e domiciliar e, consequentemente, aumentou o número de queixas e envio de espécimes e a detecção de casos positivos de raiva nessas espécies. Esses animais se adaptaram a ambientes urbanos, procurando abrigo em edificações humanas abandonadas ou de pouco uso, como sótãos e porões, entre outros. Algumas espécies foram favorecidas com abrigo e alimento abundante, se adaptaram e hoje são consideradas sinantrópicas (Almeida et al. 2015; São Paulo, 2017). O desequilíbrio ecológico e sua relação com a raiva em morcegos *D. rotundus* é apresentada no tópico 3.2.5.

Uma vez que a presença do morcego no ambiente urbano tem se tornado mais comum, o conhecimento transmitido à população sobre esses animais deve ser aprimorado, buscando eliminar os estereótipos e mitificações transmitidos há muitas gerações. Silva (2018) analisou 40 livros didáticos destinados ao ensino de alunos do 6º e 7º ano, de Pernambuco, que tratavam do tema e, das 26 espécies de morcegos apresentadas com imagens, 17 eram de espécies exóticas e, em 4 deles, a imagem não correspondia à identificação taxonômica. Também foram observadas informações incorretas ou incompletas, como que os morcegos não enxergam bem ou sobre a hibernação, sem explicar que a hibernação não ocorre com morcegos que vivem em clima tropical, como o Brasil. Em apenas dezessete livros foi apresentada a importância ecológica desses animais e apenas sete ressaltavam a diversidade e a riqueza de espécies brasileiras, o que é relevante, considerando que os morcegos compreendem o segundo maior táxon entre os mamíferos, como apresentado no tópico 3.1.1. Nas entrevistas com os professores sobre como estes abordavam o tema, a conclusão foi que eram ressaltados principalmente os pontos negativos relacionados aos morcegos, não sendo comum trabalhar o tema nas escolas.

Scavroni, Paleari e Uieda (2008) realizaram pesquisa com alunos do 3º ano do ensino fundamental da cidade de Botucatu (São Paulo) e observaram que a maioria dos alunos encaravam os morcegos como feios e maus, mesmo

sem terem tido qualquer experiência negativa com esses animais e sem conhecerem seu papel como vetores de doenças e, portanto, as concepções fantasiosas e a hostilidade aos morcegos estão associadas a falta de convivência e ao desconhecimento que as crianças têm sobre esses mamíferos, mas, por meio de atividades que aproximem as crianças desses animais, condizentes com seu valor biológico e ecológico, é possível reverter esse quadro. Os autores ressaltam que atitudes errôneas na forma de referirem-se aos morcegos hematófagos foram percebidas até mesmo entre os pesquisadores e educadores brasileiros.

Pitta et al. (2021) fornecem um exemplo de como apresentar os morcegos às crianças, através da astronomia, em festas estelares e shows de planetário, mostrando como os morcegos eram citados na cultura maia, a associação deles ao céu noturno e como identificar a constelação do morcego, esclarecendo também sua importância ecológica.

O século XX termina com amplo crescimento da importância epidemiológica dos morcegos no ciclo da raiva no Brasil. De início controverso, com questionamentos da efetiva participação dos morcegos no ciclo da raiva, classificado como delírio tropical, quando dos primeiros relatos, momento no qual os carnívoros dominavam o cenário epidemiológico mundial, os morcegos hoje representam o principal reservatório do vírus em grande número de países.

3.2.4 As medidas de controle da população de morcegos hematófagos *D. rotundus*

Assim como aconteceu com os animais silvestres terrestres e com cães e gatos, envolvidos no ciclo da raiva, diferentes medidas de controle da população de morcegos foram aplicadas ao longo do tempo. Para os animais silvestres terrestres, cães e gatos, as medidas de controle populacional inicialmente objetivam a eliminação sistemática dessas populações, considerando apenas o risco de desenvolvimento da doença. Entretanto, as tentativas de eliminação de determinada espécie não levaram ao controle da doença, apenas a uma redução temporária de casos.

A compreensão das consequências dessa medida isolada, para o ser humano e outros animais silvestres, trazida por conceitos de equilíbrio

ecológico, ecossistema e contaminação do meio ambiente, levaram ao desenvolvimento de alternativas de controle populacional dos vetores, culminando no desenvolvimento de vacinas especificas, de uso oral para silvestres terrestres, e injetável para cães e gatos.

Segundo Tuttle (2013), como a maioria dos animais, os morcegos também são ameaçados pela perda e degradação dos seus habitats com o agravante de terem sido historicamente ameaçados de forma única e quase universal por humanos. A eliminação de morcegos foi tão intensa que resultou na inclusão de várias espécies na lista federal (dos Estados Unidos) de espécies ameaçadas de extinção. Em 1982, Tuttle fundou a Bat International Conservation. Naquele momento, a maioria dos norte-americanos acreditava que os morcegos eram frequentemente raivosos e atacavam pessoas e animais de estimação. Colocar as preocupações com as doenças em perspectiva tem sido essencial ao longo da história dos esforços de conservação dos morcegos e atualmente é uma questão ressurgente, que ameaça o progresso educacional que foi feito nas últimas décadas.

No caso dos morcegos hematófagos, as medidas de controle populacional visavam apenas a sua eliminação, sem preocupação com as outras espécies de morcegos e com os outros animais silvestres que dividissem o mesmo abrigo. Nesse sentido, foram e ainda são usados fogo e fumaça nos abrigos (cavernas, minas, grutas, árvores ocas, edificações abandonadas etc.). Métodos mais perigosos e tóxicos, e que foram abandonados, incluíam o uso de dinamite; gases, como o DDD (diclorodifenildicloroetano) e o gás cianídrico; inseticidas, como o Phostoxin, o Rhodiatox e o Malation; e substâncias químicas como arsênico e sulfato de estriquinina. Em maio de 1976, o CDC apoiou oficialmente o uso do DDT para eliminação de morcegos em edifícios (ibidem). Estudos sobre o amplo uso do DDT, na década de 1940, mostraram a alta persistência residual desse produto químico no ambiente por mais de trinta anos (Anada Lopez; Ibarra-Velarde; Flores-Crespo, 1975; Fornes et al., 1974; Greenhall, 1971, 1974, 1982; Mitchell; Burns, 1973; Villa-Ramirez, 1969).

Segundo Constantine e Villa (1962), os métodos citados eram desnecessariamente destrutivos e, em muitos casos, ineficazes e caros. As tentativas de eliminar os morcegos hematófagos, em alguns casos, resultou na eliminação de espécies insetívoras, o que favorecia o aparecimento de doenças transmitidas por artrópodes e o surgimento de pragas para a agricultura.

Os autores sugeriram barreiras físicas com diferentes tipos de armadilhas, tais como redes, malhas de arame e fios esticados colocados nas entradas das cavernas. Embora já se perceba algum nível de preocupação em preservar espécies de morcegos não hematófagas, ela é baseada na visão antropocêntrica de utilidade; o fato é que, se o morcego hematófago não podia sair para se alimentar, por causa das barreiras colocadas na entrada das cavernas, outras espécies não hematófagas do mesmo porte, que coabitavam o abrigo, também não podiam.

Para Trimarchi (1978), o estresse causado nas colônias de morcegos pelo uso do DDT poderia aumentar a incidência local de raiva entre eles. Segundo Constantine (1979), o uso de anticoagulantes era improdutivo, pois poderia aumentar o contato humano com morcegos doentes e com substâncias tóxicas. Para Beck e Jackson (1977 apud Greenhall, 1982), o uso do DDT e outras substâncias era a pior abordagem possível, pois esses métodos dispersam os indivíduos da colônia, causam mortalidade e doença prolongada, aumentam o contato humano com as substâncias e chamam a atenção da imprensa.

Greenhall (1971) sugeriu medidas de controle de difícil aplicação como a utilização de predadores naturais dos morcegos (corujas e serpentes) ou a manipulação do habitat desses animais quanto à umidade relativa do ar e a temperatura, de modo a tornar o abrigo inadequado ao estabelecimento de colônias ou ainda a introdução de agentes patogênicos ou endoparasitas nas colônias de morcegos hematófagos.

Também foram e continuam sendo usados meios físicos que funcionam como barreiras de proteção entre os animais e os morcegos. Esses métodos apenas restringem o acesso do morcego a fontes de alimento e/ou abrigos. São eles: 1) Luz: seu uso se fundamenta na observação de que o *D. rotundus* seria uma espécie com forte aversão à luz (lucífuga), evitando áreas iluminadas. Embora este método seja de fácil aplicação, podendo ser utilizada qualquer fonte de luz, apresenta custo considerável e é restrito a pequenos rebanhos; além disso, alguns morcegos podem habituar-se à presença de luz e modificar sua estratégia de ataque; e 2) Barreira Mecânica: com o uso de telas de arame com malhas finas ou outros. Este método é eficiente, mas se restringe a pequenos rebanhos e o custo pode ser alto (Brasil-MS, 1998).

Teixeira e Papavero (2012) citam o relato do Padre Johann Breuer de que as tentativas de erradicar os quirópteros eram indiscriminadas e podiam

ultrapassar a esfera doméstica. "Como naquela imensa vastidão de matas muitas árvores são ocas, [constituindo] refúgios para os morcegos, os boiadeiros diligentes [ficam] atentos a elas, fecham os buracos e as incendeiam", prática adotada no Nordeste pelo menos até o último quartel do século passado. Os autores citam também o costume de dependurar nos sótãos asas de gaviões (Accipitridae) e couros frescos de raposa tidos como repelente infalível dos morcegos. Pedaços da pele de raposas eram amarrados no pescoço dos cavalos ou vacas para livrá-los da perseguição dos morcegos hematófagos nos pastos. A base comportamental que justificaria esse costume é que o odor dos predadores (raposa e gavião) deveria afastar o morcego da presa, entretanto essa proteção se limita ao tempo de permanência do odor no couro ou na pele e seu uso pode atrair insetos e artrópodes nocivos à saúde humana.

Atualmente, as instituições que orientam a população quanto à presença de morcegos em sótãos, porões ou qualquer outro espaço construtivo humano recomendam o fechamento das aberturas (pode haver mais de uma) que permitem a entrada dos morcegos ao local. Assim, ao entardecer deve-se observar por onde os animais saem, esperar que saiam e fazer o fechamento das aberturas. No retorno, sem conseguir entrar no abrigo, o morcego deve procurar outro local. Deve-se considerar que nem todos os animais saem todas as noites para se alimentar, alguns permanecem no abrigo, por isso, uma das aberturas que foi fechada na noite anterior deve ser aberta no dia seguinte, pouco antes do entardecer, para que os animais que ficaram no abrigo na noite anterior saiam, após o que a abertura deve ser novamente fechada. Esse processo, repetido por três noites consecutivas, deve garantir que todos os animais saiam. Para que esse método funcione, o fechamento da abertura deve ser bem-feito, sem vãos que permitam a entrada do animal e com o uso de material que não se degrade rapidamente. Deve-se assegurar que todas as aberturas sejam fechadas, o detalhamento desse procedimento é feito no Manual de Manejo e Controle de Morcegos Urbanos (São Paulo, 2017).

3.2.4.1 O uso do anticoagulante em colônias de morcegos *D. rotundus*, questionamentos e estudos de propostas alternativas

O uso do anticoagulante foi desenvolvido como um método seletivo, a partir da observação do comportamento de higiene e limpeza corporal do morcego *D. rotundus* feitas por Greenhall (1965b). Vários anticoagulantes

foram testados: clorofacinona, difenadiona e warfarina. A difenadiona se mostrou muito tóxica e Flores-Crespo et al. (1976) propuseram, alternativamente, o uso de warfarina, considerando também o menor custo.

O hábito de utilizar a mesma presa por mais de uma noite seguida levou ao desenvolvimento do anticoagulante aplicado via intrarruminal (Thompson; Mitchell; Burns,1972) ou via intramuscular (Flores-Crespo; Said Fernandes, 1977). Os morcegos ingerem a substância anticoagulante ao consumir o sangue do gado. Uma vez aplicado, o produto testado (difenadiona) mantinha o nível sérico por 72 horas, suficiente para eliminar morcegos hematófagos que porventura viessem a sugar o animal tratado. Quando adequadamente utilizado, este método apresenta alta eficiência e não traz riscos ao meio ambiente ou ao homem, porém apresenta desvantagens como: dificuldade de aplicação, restrita a bovinos, pouca aplicabilidade em rebanhos extensivos, o tratamento não pode ser repetido antes de trinta dias da última aplicação e nos trinta dias que antecedem o abate, além da necessidade de treinamento específico e custo elevado. Segundo o Manual de Manejo e Controle do MS, este método não se encontra disponível no Brasil (Brasil-MS, 1998).

O anticoagulante via intramuscular, com a aplicação da warfarina sódica, em bovinos recém-sugados por morcegos hematófagos, também não se encontra disponível no Brasil. Não causa danos ao meio ambiente e, se usado corretamente, apresenta baixo risco à saúde humana, tem alta eficiência e menor custo que o anticoagulante intrarruminal, porém o seu uso também é restrito a bovinos; tem pouca aplicabilidade em rebanhos extensivos; o tratamento não pode ser repetido antes de 90 dias da última aplicação e nos 30 dias que antecedem o abate; e não deve ser utilizado em animais com menos de três meses de idade (ibidem).

O hábito do morcego hematófago de retornar ao mesmo animal, utilizar o mesmo ferimento e retirar a casca da ferida para se alimentar por mais de uma noite seguida tornou possível o desenvolvimento de um anticoagulante de uso tópico aplicado nas mordeduras. Consiste na aplicação de warfarina a 2%, veiculada em vaselina sólida, sobre as feridas recentes, causadas pelos morcegos hematófagos em animais de criação. Segundo o Manual de Manejo e Controle do MS, é o único método seletivo disponível no Brasil. Tem como vantagens a não contaminação do meio ambiente e o baixo risco à saúde humana. Apresenta boa eficiência, facilidade na aplicação do produto; não

requer treinamento específico e tem baixo custo em relação aos métodos anteriores. Porém tem pouca aplicabilidade em rebanhos extensivos pela dificuldade de observação dos animais sugados (ibidem).

O anticoagulante adotado oficialmente em vários países latino-americanos, inclusive no Brasil, foi a warfarina em pasta de vaselina sólida de aplicação tópica nos morcegos. Esse método foi desenvolvido baseado na observação de que esse morcego dedica de duas a três horas do dia à sua higiene e limpeza corporal e mantém intenso contato corporal com os outros indivíduos da colônia (Greenhall, 1965b). O anticoagulante é aplicado no dorso de um morcego, que é então solto e, ao voltar ao abrigo, transmite o anticoagulante, por contato, a outros membros da colônia. Estudos realizados em campo por Linhart, Flores-Crespo e Mitchell (1972) determinaram ser possível eliminar de 15 a 22 morcegos para cada morcego que recebe a pasta.

A técnica de pincelamento da pasta vampiricida deve ser realizada com critério e por pessoas treinadas. O excesso de pasta pode prejudicar o voo, matando mais rapidamente o morcego tratado e reduzindo o contato com outros membros da sua colônia. O desperdício de pasta, com o tratamento de número excessivo de morcegos de uma mesma colônia, expõe o meio ambiente a uma quantidade maior que a necessária de pasta e deve ser evitado. Segundo o Manual de Manejo e Controle do MS, o uso da warfarina apresenta alto risco à saúde humana, necessidade de treinamento específico e alto custo (Brasil-MS, 1998).

Entretanto, segundo Streicker et al. (2012), apesar da eliminação extensiva de morcegos hematófagos *D. rotundus* na América Latina realizada há algumas décadas, surtos letais de raiva humana transmitidos por esta espécie são cada vez mais frequentes e a raiva em herbívoros ocorre com frequência impressionante. Em seu extenso estudo, foram realizadas capturas e recapturas longitudinais em vinte colônias desses morcegos, em quatro regiões do Peru, um dos países mais atingidos pela doença, assim como o Brasil. A sorologia demonstrou a circulação do vírus em morcegos hematófagos de todas as quatro regiões, em todos os anos. A soroprevalência variou de 3% a 28% e foi mais alta em morcegos jovens e subadultos. A exposição ao vírus ocorreu independentemente do tamanho da colônia. Os autores concluem que campanhas de eliminação dos morcegos com o uso de anticoagulante, realizadas durante o estudo, não conseguiram reduzir a soroprevalência e foram talvez contraproducentes para o controle da doença, ocasionada pela

retirada direcionada de adultos, considerando a importância potencialmente maior de morcegos jovens e subadultos para a transmissão do vírus. Os autores destacaram a necessidade de abordagens que sejam ecologicamente corretas para a prevenção da raiva na América Latina.

Benavides et al. (2020) sumarizam o conhecimento acumulado sobre o controle da raiva transmitida por *D. rotundus* e enumeram os questionamentos após mais de cinquenta anos de uso do anticoagulante, mostrando que ainda é pouco o conhecimento sobre a ecologia dos abrigos, a composição das colônias, o comportamento do animal, o deslocamento dos animais entre as colônias, a recolonização de colônias, entre outros aspectos que têm sido negligenciados ao longo desses cinquenta anos e a relação deles com o surgimento de surtos.

Nesse sentido, estudos mais recentes têm proposto mudanças no programa de controle da raiva em *D. rotundus*, buscando uma eficiência ainda não atingida pelas atuais atividades. Ferrari (2015) estudou oito abrigos, com quinze agrupamentos de *D. rotundus* entre 2011 e 2014, e relatou o deslocamento dos machos-satélites entre os abrigos, como anteriormente relatado por Uieda (1994); a alta taxa de agressão entre os membros das colônias, nas quais 76,7% dos 344 indivíduos apresentavam lesões corporais; o tempo médio de recolonização do abrigo, que foi estimado em 12,5 meses, e esse processo se inicia com os machos solteiros; o estresse causado aos morcegos com as vistorias, que era visivelmente maior em abrigos já vistoriados e, em caso de perturbação prolongada, levava os animais a abandonarem o abrigo mesmo durante o dia, com alguns tentando insistentemente retornar; o autor propõe que esses fatores, associados ou não, têm influência na dispersão do vírus da raiva.

Rocha e Dias (2020) propõem mudanças no monitoramento das colônias, com uma abordagem que considera as interações entre os morcegos e suas fontes de alimento nas fazendas. O monitoramento sistemático dos abrigos deve ser feito de forma a evitar distúrbios no local, com interferência mínima restrita a captura, determinação do tipo de ocupação do abrigo (harém, solteiro, pernoite e vazio) e amostragem apropriada, e sugere a saliva para diagnóstico molecular, o que minimiza a dispersão de indivíduos, que, por sua vez, pode favorecer a propagação do vírus, conforme relatado por Streicker et al (2012) e Ferrari (2015). A vacinação do gado deve ser feita onde se observa aumento da taxa de mordeduras ou onde for detectado morcego positivo.

Com base nesses parâmetros, os autores realizaram o monitoramento de 260 abrigos em 1.557 fazendas do estado de São Paulo, obtendo menor relação custo-benefício e tornando possível prever, razoavelmente, tanto o tipo de ocupação dos abrigos, quanto a ocorrência de surto de raiva no gado.

Dimitrov, Hallam e McCracken (2006), usando modelos matemáticos desenvolvidos para a raiva, investigaram o efeito do estresse físico da sazonalidade climática e o estresse biológico da transmissão vertical da raiva em colônias de morcegos *T. brasiliensis e E. fuscus*, analisando sua influência na densidade populacional e no perfil imunológico das colônias. Segundo o estudo, processos imunossupressores anuais, verticais ou sazonais diminuem significativamente o tamanho da população e afetam negativamente o perfil imunológico da colônia. Um evento estressante acidental pode ser facilmente superado pela colônia, enquanto uma imunodepressão vertical persistente pode ter um impacto devastador sobre a colônia, mesmo que ocorra em taxas relativamente baixas, e fatores de estresse sazonais afetam a dinâmica populacional, mas não alteram o perfil imunológico da colônia significativamente.

Considerando a diversidade de espécies de morcegos (quase 1.200 no mundo), o papel ecológico das espécies, os efeitos da raiva transmitida por esses animais na saúde pública e as perdas na pecuária, novos métodos devem ser testados visando desenvolver outras estratégias de controle da raiva nessas populações e objetivando também oferecer um método alternativo ao uso do anticoagulante, usado muitas vezes de forma indiscriminada na população de *D. rotundus*,

Segundo Rupprecht, Hanlon e Slate (2006), historicamente, a eliminação da raiva no nível local pode ser equacionada com a redução da população-reservatório; entretanto, com poucas exceções, eliminar a população não leva a um efetivo controle da raiva. Historicamente também, o controle da raiva nas populações-reservatórios de cães, gatos, raposas e outros silvestres somente se tornou efetivo quando a vacinação intensiva passou a ser realizada nessas populações.

Certamente, quando introduzida, a vacinação contra a raiva de cães e gatos gerou questionamentos sobre a impraticabilidade de organizar uma estrutura capaz de vacinar essas populações, que viviam em alta densidade nas cidades, e atingir a cobertura vacinal adequada (tópico 4.1). Da mesma forma, a vacinação de animais silvestres terrestres parecia impraticável

usando a distribuição manual e aérea de vacinas inseridas em iscas sobre florestas, mas tem se mostrado capaz de manter a doença sob controle em níveis muito baixos (tópico 2.2).

Rupprecht, Hanlon e Slate (2004) alertam que, embora os *Lyssavirus* apareçam em relativa compartimentalização entre os animais das ordens Chiroptera e Carnivora, grandes transbordamentos do vírus já foram detectados de morcegos para os carnívoros e análises filogenéticas sugerem uma base histórica para a origem das variantes virais existentes por causa das interações entre esses animais. Assim, a possibilidade de surgimento de variantes resultantes da transmissão por morcegos raivosos, com subsequente perpetuação em outros animais, não pode ser descartada em nenhum continente, com a possível exceção da Antártica. Claramente, dada a sua biodiversidade, distribuição e abundância, novos métodos são necessários para considerar o controle significativo da raiva nesses mamíferos voadores únicos.

No contexto antes apresentado, o uso de uma vacina antirrábica para morcegos surge naturalmente, como uma alternativa já demonstrada como sucesso no controle da raiva em outras espécies. Alguns estudos têm apresentado resultados promissores, demonstrando que a vacinação antirrábica de morcegos é possível. Os resultados desses estudos confirmam que algumas vacinas, como a V-RG recombinante, usada em silvestres carnívoros, é imunogênica e segura para morcegos, com porcentagens significativas de indivíduos sobrevivendo ao desafio com altas doses do vírus da raiva de cepa homóloga, e produzindo altos títulos de anticorpos após vacinação e desafio (Sétien et al., 1998; Aguilar-Sétien et al., 2002; Almeida, et al., 2005, 2008). A ausência de patogenicidade da vacina V-RG, via oral, já havia sido demonstrada por Artois et al. (1992).

Assim como para animais silvestres terrestres, a vacinação individual de morcegos não se mostra aplicável e, nesse sentido, Almeida et al. (2005, 2008) estudaram, em cativeiro, um método no qual a vacina V-RG era homogeneizada a uma pasta de vaselina sólida, usando um corante como bioindicador de contato e administrada no dorso de um morcego, que era então devolvido a um grupo de morcegos mantidos em gaiolas. Os resultados mostraram que o morcego que recebia a pasta com vacina transmitia, por contato corporal, a vacina aos outros membros do grupo, o que era comprovado pela presença de corante na pelagem dos outros morcegos do grupo, pela dosagem de anticorpos antirrábicos neutralizantes antes e após o

contato com o morcego-vetor e pela sobrevivência ao desafio com o vírus da raiva de cepa homóloga.

Nestes estudos, portanto, o método era o mesmo da aplicação do anticoagulante em um morcego-vetor e, dessa forma, pode tornar factível a vacinação em campo, com a mesma equipe já utilizada pelos serviços de saúde e agricultura e a mesma logística utilizada atualmente para o controle populacional do *D. rotundus* com anticoagulante. São necessários estudos controlados no campo para validar essa alternativa, assim como ocorreu para a vacinação oral de animais silvestres terrestres.

Em outra pesquisa se estudou um fitoestrogênio que pode reduzir a taxa de fertilidade dos morcegos *D. rotundus* como alternativa para reduzir a população desses morcegos (Serrano et al., 2007).

Segundo Gonçalves, Galetti e Streicker (2021), o monitoramento da população de morcegos hematófagos *D. rotundus* deve considerar o controle reprodutivo dos morcegos por esterilização e o uso de vacinas orais, o que reduziria a probabilidade, o tamanho e a duração dos surtos de raiva.

3.2.5 O desequilíbrio ecológico, os morcegos hematófagos e a raiva

O primeiro surto de raiva humana relatado na América Latina associando morcegos hematófagos *D. rotundus* e atividades extrativistas-predatórias ocorreu em 1953 na Amazonia peruana, em área de garimpo, quando, em um período de dois meses, 9 de 43 mineiros morreram. A necrópsia de 5 dos 9 mortos confirmou a doença (Lopez et al., 1992). A ocorrência desses surtos tem sido associada à contínua alteração do bioma amazônico.

Os oito surtos ocorridos na região Amazônica do Brasil e Peru estudados por Schneider et al. (2009) tiveram como fato comum a ocorrência de modificações ambientais no habitat dos morcegos. Quase sempre, o súbito aumento das mordidas a humanos foi associado a modificações ambientais introduzidas de forma intensa e repentina pelo homem, tais como: construção de hidroelétricas e estradas, extração de minérios, formação de grandes fazendas com a introdução de gado, retirada repentina de população animal, entre outras atividades (Batista da Costa; Bonito; Nishioka, 1993; Caraballo, 1996; McCarthy, 1989).

A situação de equilíbrio entre a população de hematófagos e as populações que servem de fonte de alimento se mantém por muitos anos. Os relatos de agressões humanas por morcegos hematófagos começam a ocorrer quando há um desequilíbrio nesta situação (Bredt; Uieda, 1996).

Em 1996, foi detectado o primeiro caso de raiva humana transmitido por morcego insetívoro na América Latina, no Chile. Após 24 anos sem casos de raiva humana, o Chile relatou o caso de um menino de 7 anos cuja análise genética e antigênica do vírus isolado mostrou que a variante era associada ao morcego insetívoro *T. brasiliensis* (Favi et al., 2002).

Entre os países da América Latina, o Peru foi o que notificou o maior número de surtos e de mortes humanas associadas à raiva transmitida pelo morcego *D. rotundus* no período de 1970 a 2006. O primeiro surto foi notificado em 1975, com 13 casos. Nos anos de 1977, 1984, 1985, 1987 e 1989, ocorreram surtos que totalizaram 82 casos (Schneider et al., 2009). Outro surto de raiva humana, com 29 mortes, ocorreu em 1990 em comunidades remotas da Amazônia peruana, nas quais as vítimas relataram história de mordidas de morcegos enquanto dormiam. A caracterização antigênica da amostra de uma das vítimas revelou a variante 3 associada ao morcego *D. rotundus* (Lopez et al., 1992). Nos anos de 1991 e 1994, ocorreram mais 9 e 22 casos, respectivamente (Schneider et al., 2009). No surto de 1996, com oito mortes, duas amostras humanas foram analisadas antigênica e geneticamente, indicando a mesma variante detectada no surto de 1990, totalizando 79 casos na década de 1990 (Schneider et al., 2009; Warner et al., 1999). No período de 2000 a 2006, mais dois surtos ocorreram com 8 casos de raiva humana em 2004 e 7 casos em 2005 (Schneider et al., 2009).

No Brasil, também já foram relatados vários surtos de raiva humana envolvendo o morcego hematófago *D. rotundus*. Em 1975, um surto foi notificado no Estado do Pará com 6 casos. Durante a década de 1980, surtos envolvendo 34 casos foram relatados nas regiões Norte e Nordeste. Outro relato ocorreu em 1990 no estado do Mato Grosso, com 5 casos confirmados e 3 suspeitos (ibidem). Em 2004 e 2005, um surto de grande proporção ocorreu nos estados do Maranhão e Pará envolvendo 63 mortes (Barbosa et al., 2007, 2008; Da Rosa; Kotait; Barbosa, 2006).

A morte dessas pessoas tem relação direta com as precárias condições econômicas e sociais nas quais essas comunidades vivem: as habitações fornecem limitada ou nenhuma proteção contra a entrada de morcegos (assim

como para insetos, artrópodes, répteis e roedores que podem transmitir outras doenças ou agravos à saúde); a dificuldade de acesso ao tratamento antirrábico pós-exposição por causa da distância e do transporte; a ausência do tratamento pré-exposição considerando a recorrência dos surtos nessas comunidades e a falta de informação e acesso a programas educacionais em saúde, que esclareçam e desmistifiquem o papel dos morcegos e de outros animais como agentes de diversas doenças.

Nos estudos de Malaga-Alba (1954), Constantine e Villa (1962) e de Greenhall (1965a), o aparecimento da raiva em bovinos foi citado como reflexo das alterações ambientais promovidas pelo homem na América Latina, a partir de sua colonização. Segundo Silva et al. (2001), os surtos de raiva bovina ocorridos no Brasil, nas décadas de 1910 a 1940, estavam possivelmente associados aos processos de ocupação do solo; dessa forma, os surtos registrados por Carini (1911), em Santa Catarina, e por Carneiro e Freitas Lima (1927), no Paraná, foram influenciados pelo desmatamento da Mata Atlântica, e o surto registrado por Souza (1929), no Mato Grosso, foi influenciado pelo extrativismo de ouro em Poconé, Santo Antônio do Leverger e Cuiabá. Segundo Zini-Lise (2005), a análise das epidemias de raiva de Biguaçu (SC), em 1911, Gravataí (PR), em 1927, Rio Grande do Sul, em 1929, Mato Grosso, em 1929, Leopoldina, em 1948, e a de Minas Gerais, em 1965, associada às pesquisas sobre o uso da terra e à distribuição temporal e espacial da raiva bovina, permitem considerar como verdadeira a hipótese de que as alterações ambientais foram os fatores responsáveis por essas epidemias.

Silva (1993) observou correlação entre a frequência e distribuição dos casos de raiva transmitidos por *D. rotundus* e a ocupação e uso da terra em 39 cidades de Minas Gerais, no período de 1982 a 1991, analisando a evolução das áreas ocupadas com a agricultura, a pecuária e a densidade bovina por hectare de pastagem. Silva (2000) estabeleceu relação direta entre a expansão de 625% da área destinada à agricultura, com um aumento na quantidade de sugaduras e de casos positivos de raiva em herbívoros no município de Luís Alves em Santa Catarina.

O Manual de Controle da Raiva em Herbívoros do MAPA (Brasil--MAPA, 2009) estabelece, como um dos determinantes de vulnerabilidade para a ocorrência de surtos de raiva, a construção de usinas hidrelétricas e novas ferrovias e rodovias, os desmatamentos, a formação de novas áreas de

pastagem, a retirada abrupta de fonte alimentar, as inundações, entre outras alterações ambientais.

Os dados do Programa Nacional de Controle da Raiva em Herbívoros (PNCRH) do MAPA mostram que, nos dois anos anteriores ao enchimento (1996 e 1997), na área da Usina Hidrelétrica da Serra da Mesa (maior usina em volume de água do Brasil), em Goiás, ocorreram 28 e 35 casos de raiva em bovinos, respectivamente. Nos dois anos seguintes, esse número aumentou para 125, chegando no auge da epidemia, em 2003, com 603 casos. Também ocorreram mais de 2 mil focos de raiva em herbívoros de forma explosiva em Tocantins, na região da fronteira com Goiás, em decorrência desta mesma alteração ambiental gerada pela hidrelétrica.

3.3 Os estudos genéticos e antigênicos do vírus da raiva em morcegos

Os estudos sobre morcegos no Brasil e em Trindade nas décadas de 1920 e 1930 mostraram a existência de um ciclo aéreo do vírus da raiva. A existência do ciclo aéreo esclareceu epidemias que ocorriam sem a presença de animais carnívoros e como o vírus se mantinha circulando em locais onde a raiva em animais domésticos havia sido controlada ou eliminada, mostrando a interrelação desse ciclo aéreo com o ciclo terrestre silvestre e doméstico.

Da mesma forma, a análise de isolados de raiva humana e animal, pelo uso de anticorpos monoclonais direcionados à nucleoproteína viral, por meio de painéis padronizados para diferentes regiões antigênicas, iniciados na década de 1990, forneceu informações importantes sobre a espécie transmissora e sobre a distribuição geográfica e temporal das variantes virais associadas a surtos de raiva. A partir da aplicação desta metodologia, pôde ser identificada uma considerável diversidade de variantes antigênicas do vírus da raiva associada aos morcegos.

Esses estudos ajudaram a compreender a importância dos quirópteros como reservatórios e transmissores do vírus e revelaram uma complexa relação entre os ciclos epidemiológicos, em especial nos países latinos, que apresentam um número de espécies de morcegos relativamente alto e onde habitam os morcegos hematófagos.

Os morcegos apresentam a capacidade de explorar uma grande variedade de habitats, possuem ampla distribuição territorial, têm hábitos alimentares diversos, explorando diferentes nichos, e as variantes antigênicas exibem características epidemiológicas que refletem aspectos da ecologia dos morcegos. Esses fatores tornam um grande desafio compreender o ciclo epidemiológico da raiva que envolve esses animais.

Os estudos feitos por Wiktor e Koprowski (1978) produziram os primeiros hibridomas secretores de anticorpos monoclonais (AcM) contra as proteínas G e N do vírus da raiva. A partir de então, a técnica, após padronização, se consolidou como ferramenta para o estudo das variantes antigênicas do vírus da raiva. Vários painéis de AcM foram desenvolvidos utilizando as amostras isoladas dos animais envolvidos em epidemias em diferentes regiões, permitindo a caracterização geográfica das amostras.

Para a América Latina e o Caribe, o primeiro painel de anticorpos monoclonais foi desenvolvido pelo CDC-Opas (Center for Disease Control and Prevention-Organização Panamericana de Saúde), a partir de 288 amostras provenientes de 17 países da região, isoladas no período de 1987 a 1992 (Diaz et al., 1994). Essas amostras detectaram as variantes mais comuns encontradas naquelas amostras e foram selecionadas para compor o painel de oito AcM que permite a identificação de 11 perfis de reatividade diferentes associados a 11 variantes antigênicas (AgV-Antigenic Variation), identificadas como AgV1 a AgV11, e as distingue das cepas laboratoriais e vacinais: CVS (Challenge Virus Standard), PV (Pasteur Virus), ERA (Evelyn Rokitnicki--Abelseth) e SAD (Street Alabama Dufferin).

O Quadro 3.1 apresenta o painel com os oito anticorpos monoclonais padronizados pelo CDC-Opas e os 11 perfis de reatividade na técnica de imunofluorescência indireta (IFI), associados a isolados da espécie animal nos quais foram primeiramente detectados e ao local do isolamento.

O uso do painel CDC-Opas nos países da América do Sul permitiu determinar as duas variantes predominantes como os principais reservatórios e vetores do vírus nesses países: a variante canina e a variante de *D. rotundus*. Essas duas variantes estavam amplamente distribuídas na região. Todos os isolados humanos eram de uma dessas duas variantes. Uma amostra de um gato doméstico apresentava a variante de *D. rotundus*, demostrando pela primeira vez a interação entre o ciclo aéreo e o terrestre. A caracterização de amostras de morcegos de diferentes espécies permitiu identificar o perfil

Quadro 3.1 – Painel de anticorpos monoclonais para o vírus da raiva, produzido no CDC, Atlanta (USA), para tipificação de amostras isoladas nas Américas.

—	C1	C9	C10	C12	C15	C18	C19	AgV	
Cepas laboratorial/vacinal	+	+	+	+	+	+	+	+	**Lab**
Cães/mangustos	+	+	+	+	+	+	-	+	**1**
Cão doméstico	+	+	-	+	+	+	-	+	**2**
Desmodus rotundus	-	+	+	+	+	-	-	+	**3**
Tadarida brasiliensis	-	+	+	+	+	-	-	-	**4**
D. rotundus (Vezenuela)	-	+	**V**	+	+	**V**	-	**V**	**5**
Lasiurus cinereus	**V**	+	+	+	+	-	-	-	**6**
Raposa do Arizona	+	+	+	-	+	+	-	+	**7**
Cangambá do Centro-Sul	-	+	+	+	+	+	+	+	**8**
T. brasiliensis (México)	+	+	+	+	+	-	-	-	**9**
Cangambá (Baixa Califórnia e México)	+	+	+	+	-	+	-	+	**10**
D. rotundus (México)	-	+	+	+	-	-	-	+	**11**

V = reação débil. Fonte: DELPIETRO et al. (1997); DIAZ et al. (1994).

de reação ao painel de AcM, identificar a existência de outras variantes relacionadas aos morcegos não hematófagos e comparar os resultados (Cisterna et al., 2005; Favoretto et al., 2002; Velasco-Villa et al., 2006; Warner et al., 1999).

Nos anos seguintes ao desenvolvimento do painel CDC-Opas, muitos estudos antigênicos foram feitos em países latino-americanos, com isolados do vírus da raiva de outras espécies de morcegos além das espécies inicialmente analisadas. Dos dados disponíveis, observa-se que a variante do vírus da raiva denominada AgV3 está amplamente distribuída nas áreas estudadas, mas não circula apenas entre os morcegos *D. rotundus,* e sim entre várias espécies de morcegos, de várias famílias e hábitos alimentares diversos.

Essa denominação foi dada no estudo pioneiro de Diaz et al. (1994), pois foi primeiramente detectada em amostras dessa espécie e em amostras de animais de produção da Venezuela. Esse estudo já apresentava três variantes do vírus da raiva circulando entre os morcegos *D. rotundus*. Além da variante AgV3, foram detectadas as variantes AgV5, em isolados dessa espécie na Venezuela, e a AgV11 em isolados do México.

Paralelamente aos estudos antigênicos, desenvolveram-se os estudos filogenéticos. A proteína Nucleoproteína (N) do vírus da raiva vem sendo amplamente utilizada e tem se mostrado eficaz em ressaltar pequenas variações no gene que a codifica, que permitem a identificação dos diferentes genótipos virais. O gene N é o mais conservado em similaridade de sequência de aminoácidos, apesar de ocorrer uma diversidade em uma pequena região (Heaton et al., 1997). Essa análise tem permitido aumentar o conhecimento sobre as variantes do vírus da raiva que circulam entre os morcegos, confirmando e ampliando os achados da pesquisa antigênica com uma abordagem mais completa da caracterização viral, o reconhecimento do relacionamento das espécies hospedeiras e sua distribuição geográfica, contribuindo de forma decisiva na compreensão da epidemiologia molecular da raiva (Badrane; Tordo, 2001; Kissi; Tordo; Bourhy, 1995; Nadin-Davis, 1998; Sacramento; Bourhy; Tordo, 1991).

A análise genética permitiu confirmar as diferenças observadas no padrão de reatividade na prova antigênica, entre amostras associadas ao *D. rotundus* do México e de diferentes países da América do Sul (AgV3 e AgV11). As variantes AgV3 isoladas em amostras de diferentes regiões do México apresentaram identidade genética de 96,8%, similar ao valor obtido (97,1%) para o vírus da raiva associado à mesma variante antigênica que circula em vários países da América do Sul, em amostras isoladas, durante o período de 1993 a 2005. A análise genética mostrou também que, quando as amostras AgV3 exclusivas do México foram comparadas às amostras da América do Sul, apresentaram uma distância filogenética menor que a obtida quando foram comparadas com amostras de AgV11 (também do México) ou com amostras de AgV8, de animais silvestres terrestres do país ou de variantes não compatíveis com o painel (Velasco-Villa et al., 2006). Isto significa que as amostras AgV3 isoladas no México são mais próximas das amostras de outros países da América do Sul do que das amostras de morcegos *D. rotundus* exclusivas do México, que têm a variante AgV11.

As colônias de *D. rotundus* podem estar acompanhando a ampliação de território da pecuária, à procura de alimento farto, presa fácil e de grande porte em relação às presas de áreas florestais, o que pode explicar a grande disseminação da variante relacionada ao *D. rotundus* e sua diferenciação antigênica.

A variante antigênica AgV3 também foi observada em amostras de morcegos do gênero *Artibeus,* como o *A. lituratus,* no Brasil, e *A. jamaicensis,*

no México. Alguns estudos explicavam a detecção de raiva nestas espécies predominantemente frugívoras, pela coabitação com o morcego *D. rotundus;* entretanto, essa explicação não é adequada, uma vez que a espécie *A. lituratus*, mais numerosa e envolvida na maioria dos casos de raiva entre os morcegos no Brasil (Sodré; Gama; Almeida, 2010; Fahl et al., 2012) utiliza como abrigo a copa de árvores, folhas de palmeiras e eventualmente edificações, enquanto as espécies *A. planirostris* e *A. fimbriatus*, bem menos abundantes no Brasil, podem utilizar cavernas (Reis et al., 2007). Na região do Vale do Paraíba (SP), a espécie *D. rotundus* foi observada compartilhando abrigo com a espécie *D. ecaudata*, também hematófaga, com a espécie carnívora *Chrotopterus auritus*, com o morcego frugívoro *Carollia. perpicillata*, e com as espécies nectarívoras *Glossophaga soricina* e *A. caudifer*, mas cada espécie tem seu próprio nicho dentro do abrigo (Ferrari, 2015). Na região noroeste do estado de São Paulo foi observada coabitação entre o morcego *D. rotundus* e as espécies *C. perspicillata, Platyrrhinus lineatus, G. soricina* e *C. auritus* (Santana et al., 2018)

Segundo Velasco-Villa et al. (2006), a detecção da mesma variante nos dois gêneros poderia ser explicada pela existência de um ancestral comum aos dois. Fahl et al. (2012) sequenciaram as proteínas G e N de amostras de bovinos positivos para raiva com variante de *D. rotundus*, de treze *A. lituratus* e sete amostras de outras espécies do gênero *Artibeus*. Esse estudo mostrou a existência de linhagens virais distintas que podem ser atribuídas com precisão a *D. rotundus* e *Artibeus* spp. Os autores apontam que o sequenciamento completo do gene G das amostras forneceu maior distinção entre as sequencias genéticas. Estudos filogenéticos anteriores usavam sequências parciais do gene N no sequenciamento das amostras (Ito et al., 2001; Kobayashi et al., 2007).

Da mesma forma, a variante denominada AgV4, detectada incialmente em amostras do morcego *T. brasiliensis*, não circula apenas entre morcegos dessa espécie e tem sido detectada em outras espécies de morcegos. Deve contribuir para isso o fato de se tratar de espécie colonial, migratória, que forma grandes colônias-maternidade, de ampla distribuição nas Américas, e que ocupa grande variedade de abrigos (Reis et al., 2007).

A variante do vírus da raiva AgV6, inicialmente detectada em morcegos *Lasiurus cinereus,* não tem sido detectada em outras espécies de morcegos, apenas no morcego do mesmo gênero *L. blossevillii*. Possivelmente por se

tratar de morcegos não coloniais, mesmo que de comportamento migratório, são em geral solitários, o que dificulta a disseminação da variante.

As pesquisas de caracterização antigênica também mostraram diversos perfis de reatividade não contemplados nos 12 perfis diferentes associados às 11 variantes, o que era esperado pois, entre as amostras analisadas no estudo de Diaz et al. (1994), que estabeleceu os perfis do painel, não havia variedade de isolados de diferentes espécies de morcegos. Esses perfis adicionais, denominados como não compatíveis (NC), foram confirmados nos estudos genéticos e têm sido detectados em muitos países.

Na Argentina, Delpietro et al. (1997) detectaram, pela primeira vez, a variante AgV3 em dois morcegos frugívoros *A. lituratus*. Gury-Dhomen, Mena Segura e Larghi (1998) analisaram dezoito amostras de morcegos não hematófagos isoladas no período de 1964 a 1997 e identificaram as variantes AgV3 em duas amostras do morcego frugívoro *A. lituratus,* e a variante AgV4 em amostras do morcego *T. brasilensis*. A análise antigênica de 53 amostras do período de 1995 a 2002 identificou a variante de cães domésticos (AgV1 e AgV2) e cinco variantes associadas a morcegos. A AgV3 de *D. rotundus* foi encontrada em bovinos, equinos e um humano e a AgV4 foi identificada em isolados de *T. brasiliensis* e *Eumops patagonicus.* Três amostras do vírus isoladas dos morcegos insetívoros *Myotis nigricans*, *Myotis* sp. e *Histiotus montanus* não foram compatíveis com o painel de monoclonais CDC-Opas. A caracterização genética dessas amostras apresentou resultados concordantes com a análise antigênica (Cisterna et al., 2005).

Entre os países latino-americanos, o Peru foi o que notificou o maior número de surtos e de mortes humanas associadas à raiva transmitida pelo morcego *D. rotundus* no período de 1970 a 2006, totalizando 12 surtos e 178 mortes (Schneider et al., 2009). No surto de 1990, com 29 mortes na Amazônia peruana, a caracterização antigênica da amostra de uma das vítimas revelou a variante AgV3 associada ao morcego *D. rotundus* (Lopez et al., 1992). No surto de 1996, com 8 mortes, 2 amostras humanas foram analisadas antigênica e geneticamente, indicando a mesma variante detectada no surto de 1990 (Warner et al.*,* 1999; Schneider et al., 2009).

No México, as variantes principais estão associadas a hospedeiros terrestres específicos (AgV8, cangambá) e ao morcego *D. rotundus* (AgV3 e AgV11). A variante de *D. rotundus* também foi identificada em um morcego frugívoro da espécie *A. jamaicensis* e de um cão. Variantes associadas aos

morcegos *T. brasiliensis* (AgV9) *e L. cinereus* (AgV6) também foram identificadas. O estugo filogenético das amostras sugeriu que, na América do Sul, a raiva em *D. rotundus* e em *T. brasiliensis* parece ter tido um ancestral comum que, por sua vez, deu origem a variantes virais distintas, que agora circulam em morcegos *D. rotundus* através das Américas e em morcegos *T. brasiliensis* na América do Sul. As amostras de outros morcegos insetívoros, excluindo-se o *T. brasiliensis*, se dividiram em dois grupos: um grupo segregou junto com amostras de morcegos dos Estados Unidos, Canadá, Chile e Argentina, que se caracterizam por serem espécies de morcegos não migratórios de comportamento colonial, e outro grupo que segregou junto com amostras de morcegos *Lasionycteris noctivagans, L borealis* e *L. cinereus*, espécies de morcegos não migratórios e de comportamento solitário (Velasco-Villa et al., 2006).

Na Colômbia, a análise filogenética de amostras de três surtos urbanos de raiva, ocorridos entre 1992 e 2002, mostrou três grupos distintos de vírus, dois associados com variantes caninas (denominadas variantes genéticas I e II), e o terceiro grupo, constituído de amostras de vírus isoladas de dois morcegos insetívoros (*M. molossus* e *E. brasiliensis*), três cães e um humano que segregaram juntos, sugerindo que é uma variante viral associada a morcegos, denominada "variante da raiva de morcegos" (Hughes et al., 2004; Páez et al., 2003). Em outro estudo, com amostras do período de 1994 a 2005, foram determinadas cinco variantes antigênicas (AgVs 1, 3, 4, 8 e NC) que, após caracterização molecular, resultaram em oito linhagens genéticas (GL). Três destas linhagens (GL 1, 2 e 3) estavam relacionadas a cães domésticos e carnívoros silvestres, a GL4 era composta por amostras caracterizadas em sua maioria como AgV3 (*D. rotundus),* algumas amostras AgV8 (silvestre terrestre) e NC, e estava relacionada a morcegos hematófagos na América do Sul. As linhagens GL 5 a 8 estavam relacionadas a morcegos insetívoros solitários e coloniais. Os vírus isolados de amostras humanas corresponderam às variantes antigênicas 1, 3, 8 e NC (Páez et al., 2007).

No Chile, De Mattos et al. (2000) identificaram cinco variantes genéticas de morcegos insetívoros. O reservatório de três variantes era desconhecido; o morcego insetívoro *T. brasiliensis* era o reservatório do vírus em centros urbanos e fonte de infecção de casos esporádicos reportados em animais domésticos e humanos (Favi et al., 2002). Uma variante isolada de um cão doméstico, um morcego *T. brasiliensis* e um morcego *Lasiurus borealis*

mostrou estreita associação ao vírus que circula entre os morcegos do gênero *Lasiurus* nos Estados Unidos. Estudo posterior feito por Yung, Favi e Fernández (2002) identificou mais quatro amostras de morcegos geneticamente relacionadas com espécies de morcegos do gênero *Lasiurus,* e oito isolados foram associados com espécies de morcegos do gênero *Histiotus*. A análise genética de amostras isoladas entre 1977 e 1998 mostrou que nenhuma delas segregava com reservatórios terrestres (De Mattos et al., 2000).

Na Venezuela, três variantes antigênicas foram observadas: AgV 1 (cães domésticos) e variantes AgV3 e AgV5 (*D. rotundus)*. O sequenciamento genético mostrou que as amostras do morcego *D. rotundus* procedentes de uma região específica da Venezuela (AgV5) segregam em um grupo homólogo e distinto, mas estreitamente relacionado às amostras de morcegos hematófagos (AgV3) de outros países da América Latina (De Mattos et al., 1996).

Na Bolívia, as principais variantes circulantes, segundo Favi et al. (2003), são mantidas pelo cão doméstico (AgV1 e 2), porém em três isolados a variante identificada foi AgV3, e em um isolado, a AgV5, associadas ao morcego *D. rotundus.* Na caracterização genética, as amostras segregaram em três ramificações, correspondendo a três variantes genéticas: a primeira incluindo as amostras AgV1 e AgV5, a segunda e a terceira correspondentes às amostras antigenicamente identificadas como AgV2 e AgV3, respectivamente.

No Uruguai, foram analisadas doze amostras isoladas entre 2007 e 2008 e observou-se que a principal variante circulando é a AgV3, encontrada em *D. rotundus,* em bovinos e equinos. Foi identificada também a AgV4 em um morcego *T. brasilienses* e um morcego *Molossus sp*. Uma amostra isolada do morcego insetívoro *Myotis* sp apresentou perfil de reatividade não compatível com as variantes estabelecidas no painel CDC-Opas. Na análise genética, as amostras segregaram em 4 clusters, o primeiro relacionado a amostras de *D. rotundus*, um relacionado a *T. brasiliensis*, outro a *Myotis* sp. e o outro a *Lasiurus* sp., embora o isolado associado a este último provenha de um *Molossus* sp. (Guarino et al., 2013).

3.3.1 Os estudos genéticos e antigênicos do vírus da raiva em morcegos no Brasil

No Brasil, os primeiros estudos antigênicos (Favoretto et al., 2002) e genéticos (Ito et al., 2001) mostraram que, assim como em outros países da América Latina, as duas variantes predominantes eram a variante canina e a variante de *D. rotundus.* A maioria das amostras de morcegos estudadas era proveniente do estado de São Paulo, o que não permitiu ter uma visão global das variantes do vírus da raiva em morcegos em todo o território brasileiro.

A tipificação antigênica de amostras de vírus da raiva isoladas de morcegos no período de 1989 a 2000 (Favoretto et al., 2002) mostrou quatro variantes antigênicas compatíveis com perfis observados no painel de anticorpos monoclonais: AgV3, AgV4, AgV5 e AgV6. Em algumas amostras, de outros morcegos insetívoros, a variante isolada não era compatível com o painel CDC-Opas: *Nyctinomops laticaudatus, N. macrotis, Lasiurus borealis, Myotis albecens, Eptesicus furinalis, E. diminutus, Eumops auripendulus* e *Histiotus velatus.*

No que se refere ao perfil de reatividade da variante do vírus da raiva do morcego *H. velatus* relatado por Favoretto et al. (2002), o mesmo perfil seria novamente observado por Kataoka et al. (2012) em dezesseis isolados desse morcego dos estados de São Paulo e Minas Gerais. Quando submetidas à análise genética, todos os isolados segregaram em um único clado (grupo) independente. Além dos resultados antigênicos e genéticos, segundo os autores, o fato desta linhagem ter sido isolada apenas nesta espécie, em um período de catorze anos em isolados geograficamente distantes, sugeria fortemente que essa linhagem do vírus da raiva estava associada ao morcego *H. velatus*, o que foi confirmado em estudos posteriores.

Os primeiros estudos genéticos com amostras brasileiras foram feitos por Ito et al. (2001, 2003) e Sato et al. (2004), que analisaram amostras de cães, mamíferos domésticos e morcegos *D. rotundus* e encontraram dois grupos de amostras: um grupo relacionado à variante canina (isoladas de cães, gatos, bovinos, equinos e humanos, em áreas de foco de raiva urbana) e um grupo relacionado à variante do morcego *D. rotundus* (isoladas de bovinos, equinos, um ovino e de morcegos *D. rotundus*).

Na caracterização genética realizada por Martorelli (2004), com 62 amostras do estado de São Paulo, as amostras segregaram em duas linhagens.

A linhagem A, composta por amostras obtidas de 22 cães, 6 gatos, 4 bovinos, 1 asinino, 1 caprino e 1 suíno, e a linhagem B, que se dividiu em seis subgrupos (B1 a B6); o subgrupo B5, formado por isolados de 16 bovinos, 2 equinos, 1 morcego *D. rotundus* e 1 morcego frugívoro *A. lituratus,* e outros cinco subgrupos com isolados de morcegos insetívoros: B1 com um isolado do morcego *Lasiurus cinereus*, B2 com um isolado do morcego *L. borealis,* B3 com um isolado do morcego *H. velatus*, B4 com dois isolados do morcego *T. brasiliensis,* e B6 com um isolado do morcego *M. nigricans*, Esses resultados de ciclos epidemiológicos independentes da raiva, mantidos nos gêneros *Lasiurus* e *Histiotus* do Brasil, foi confirmada em estudos posteriores.

A análise das amostras de Martorelli (2004) demonstra a mudança no perfil epidemiológico da doença no Estado de São Paulo durante o período analisado de 1989 a 2000. Nas amostras de 1989 a 1994 (24 cães, 7 gatos, 7 bovinos, 1 suíno, 1 asinino, 1 caprino e 1 morcego *M. nigricans*), a variante, com exceção de 2 bovinos e do morcego, era de origem canina, mostrando ser o cão o reservatório e transmissor do vírus neste período. As duas amostras de bovino, uma de 1991 da cidade de São João da Boa Vista, e uma de Apiaí de 1993, cidades geograficamente distantes, apresentaram variante de morcego *D. rotundus.* As amostras analisadas a partir de 1995 até 2000 (13 bovinos, 2 equinos, 1 morcego frugívoro *A. lituratus* e 1 *D. rotundus*) segregaram em um só grupo, mostrando que a variante circulante passou a ser a de *D. rotundus.* Nesse período, a raiva canina e felina no estado de São Paulo decresceu de forma acentuada, mantendo-se em números baixos (2 a 5 casos/ano) e, aparentemente com o controle da raiva nas espécies domésticas, o vírus rábico que já circulava entre os hematófagos passou a predominar.

Kobayashi et al. (2005) analisaram 19 isolados de morcegos hematófagos e não hematófagos, provenientes apenas do estado de São Paulo: *D. rotundus* (3), *A. lituratus* (1), *N. laticaudatus* (3), *E. auripendulus* (2), *E. furinalis* (4), *M. molossus* (2), *M. abrasus* (1), *M. rufus* (1) e 2 morcegos não identificados. As amostras segregaram em dois grupos (clados) principais. O primeiro constituiu uma linhagem relacionada aos morcegos hematófagos, contendo isolados de *D. rotundus*, *A. lituratus* e um *E. auripendulus*, e o segundo que se dividiu em três linhagens (1, 2 e 3) relacionadas a morcegos insetívoros *Eptesicus furinalis, Molossus* spp. e *N. laticaudatus,* respectivamente.

O sequenciamento integral do gene N do vírus, a partir das amostras descritas, foi realizado por Shoji et al. (2004), Kobayashi et al. (2005) e Cunha

et al. (2010). Seis destas amostras: uma de cão, uma *D. rotundus*, uma de morcego frugívoro *A. lituratus* e três de morcegos insetívoros *E. furinalis, N. laticaudatus e M. molossus* foram selecionadas para estudos de patogenicidade e proteção cruzada em camundongos. Todas as amostras foram 100% patogênicas quando inoculadas por via IC, porém apresentaram diferenças significativas entre si quando inoculadas por via IM. A vacina antirrábica comercial utilizada foi eficaz em proteger os camundongos contra o desafio com as diferentes amostras testadas (Cunha et al., 2010).

Kobayashi et al. (2007) realizaram, então, a análise filogenética de 1.394 nucleotídeos do gene N extraído de 33 amostras de morcegos, provenientes de vários estados brasileiros (15 *D. rotundus*, 5 *Artibeus* spp., 1 *N. laticaudatus*, *2 Tadarida laticaudata* e 10 morcegos não identificados) e observou que as amostras segregaram em nove linhagens genéticas, cinco delas classificadas como novas linhagens do vírus da raiva. Uma delas, denominada linhagem I, era composta por isolados de *D. rotundus* e *A. lituratus*. As amostras de *D. rotundus* se dividiram geograficamente em duas sublinhagens, uma com amostras provenientes de São Paulo e Rio de Janeiro (Ia) e outra com amostras provenientes de Goiás (Ib). Duas linhagens reuniram os isolados de vírus da raiva de *M. molossus* (linhagem II) e *E. furinalis* (linhagem VII). Uma das linhagens consistia dos isolados do vírus da raiva dos morcegos *N. laticaudatus, T. laticaudata* and *M. molossus* dos estados da Paraíba, Rio de Janeiro e São Paulo (linhagem III). Neste estudo, os autores relacionaram as linhagens genéticas às espécies de morcegos insetívoros, denominando-as, por exemplo, como linhagem RV-associada ao *L. cinereus* e linhagem RV-associada ao *Nyctimonops* spp. Embora as linhagens estivessem relacionadas a uma determinada espécie de morcego, elas foram detectadas em outras espécies, indicando que pode haver transmissão entre as espécies, o que propicia a distribuição da linhagem para diferentes regiões geográficas.

Bernardi et al. (2005) utilizaram uma coleção de 473 anticorpos monoclonais produzidos no Canadá e realizaram a análise genética de um fragmento do gene P (que codifica para a fosfoproteína do vírus) em amostras provenientes de diferentes espécies animais, incluindo morcegos hematófagos, frugívoros e insetívoros de diversas regiões geográficas do Brasil. Os resultados revelaram dez anticorpos monoclonais que identificaram os mesmos clados encontrados pela análise genética: três grupos virais, relacionados a carnívoros terrestres, morcegos hematófagos e morcegos insetívoros.

Barbosa et al. (2007) analisaram 37 amostras positivas para raiva do estado do Pará, 11 delas de morcegos (6 *D. rotundus*, 3 *A. lituratus*, 1 *A. planirostris* e 1 *Uroderma bilobatum)*; as amostras foram antigenicamente identificadas como AgV3. Na análise genética, elas se dividiram geograficamente em duas regiões do Pará, uma com amostras provenientes da Ilha do Marajó e outra com amostras provenientes do Sudeste, Nordeste e Baixo Amazonas. Uma única amostra de vírus da raiva isolada do morcego *U. bilobatum,* mostrou-se geneticamente relacionada às cepas associadas ao *D. rotundus,* porém segregou em um clado isolado, sugerindo constituir uma nova variante, uma vez que o valor de divergência genética de 5% foi superior ao valor limítrofe para a formação de clados (3%).

Castilho et al. (2008) relataram o primeiro isolamento do vírus rábico do morcego insetívoro *Eumops perotis* no Brasil. A análise genética mostrou que esse isolado segregava junto com amostras de morcegos insetívoros *Nyctinomops ssp*. Castilho et al. (2010) relataram a presença da variante AgV-3 em um morcego hematófago *Diphylla ecaudata* proveniente de um abrigo em coabitação com *D. rotundus,* no estado do Piauí. Dentre os 11 morcegos (8 *D. rotundus* e 3 *D. ecaudata)* examinados, 2 foram positivos para raiva, 1 de cada espécie, e caracterizados como AgV-3. A análise genética mostrou que ambas as amostras segregaram em um único grupo característico da linhagem de *D. rotundus,* demonstrando a ocorrência de transmissão interespecífica da raiva entre estas duas espécies de morcegos vampiros que podem compartilhar abrigos no Nordeste do Brasil.

Na região oeste do estado de São Paulo, Albas et al. (2009) realizaram a caracterização antigênica de 18 amostras de vírus da raiva de morcegos. Destas amostras, 15 foram definidas como AgV3, detectada em 11 isolados de *A. lituratus*, 1 de *A. fimbriatus*, 1 de *A. planirostris*, 1 de *Molossus rufus* e 1 de *Lasiurus ega*. As outras três amostras foram definidas como AgV4, detectada em um *E. furinalis*, um *M. nigricans* e um *M. molossus*. Albas et al. (2011a) analisaram ainda outras 11 amostras isoladas de morcegos da mesma região, entre 2006 e 2008, e observaram em 5 delas o perfil AgV 3 (3 em isolados de *A. lituratus*, 1 na espécie *L. ega* e 1 na espécie *Glossophaga soricina*). Uma amostra isolada de *Lassiurus blosseville* foi caracterizada como AgV6, e uma amostra isolada de *Eptesicus diminutus* apresentou perfil não compatível com o painel de anticorpos monoclonais. Quatro amostras tiveram o perfil associado com morcegos insetívoros: três isolados da espécie *M. nigricans* e um *E. furinalis.*

Estas amostras da região oeste do estado de São Paulo foram caracterizadas geneticamente por Albas et al. (2011b) e segregaram em seis grupos diferentes. A maioria delas (17) segregou no grupo 1, que constituiu a variante associada ao morcego *D. rotundus* (Agv3): 6 isoladas de morcegos insetívoros (1 *L. blossevillii*, 1 *M. molossus*, 1 *E. furinalis* e 3 *L. ega*) e uma de morcego nectarívoro *G.soricina*. Os demais grupos foram caracterizados como variantes associadas ao morcego *T. brasiliensis* (AgV4), ao *Lasiurus cinereus* (AgV6), e dois grupos, compostos respectivamente por *M. nigricans* (grupo 3) e por *E. furinalis* e outros morcegos insetívoros (grupo 4), associados a espécies insetívoras, porém não espécies específicos.

A hipótese de que poderia haver mais de uma variante genética associada aos morcegos insetívoros *E. furinalis* foi reforçada por Almeida et al. (2011a), que estudaram cinco amostras de uma única colônia desta espécie de morcegos, provenientes do município de Jundiaí (SP), que foram incompatíveis com o painel de monoclonais CDC-Opas e apresentaram o mesmo perfil antigênico observado em outros morcegos da mesma espécie e outros morcegos insetívoros de diferentes espécies. Na análise genética, os cinco isolados segregaram em um cluster monofilético, porém com 16% de divergência em relação a outros isolados da mesma espécie, indicando duas linhagens distintas do vírus da raiva circulando nessa espécie no estado de São Paulo. Estas mesmas amostras, quando comparadas a isolados de morcegos da região de Presidente Prudente, distante mais de 500 quilômetros de Jundiaí, também formaram um grupo isolado dos demais identificados nas amostras daquela região (Albas et al., 2011b).

Na região noroeste do estado de São Paulo, Queiroz et al. (2012) analisaram 94 amostras de diferentes espécies isoladas em um período de 15 anos (1993 a 2007). As amostras segregaram em dois grupos principais: um deles relacionado ao ciclo terrestre de transmissão (variante canina – AgV2) e o outro relacionado ao ciclo aéreo de transmissão. Este segundo grupo era composto de 39 amostras de morcegos: 14 do morcego frugívoro *A. lituratus* e 25 de morcegos insetívoros: 10 *M. nigricans*, 5 *E. furinalis*, 5 *M. rufus*, 2 *M. molossus*, 1 *E. glaucinus*, 1 *L. ega* e 1 *L. blossevilli*. A AgV3 (*D. rotundus*) foi detectada em todos *A. lituratus* e em 6 morcegos insetívoros: 4 *M. rufus*, 1 *M. molossus* e 1 *L. ega*. A AgV4 (*T. brasiliensis*) foi identificada em cinco *M. nigricans*. Dois perfis não compatíveis com o painel CDC-Opas foram observados. Um deles (C4+ C10+ C12+) foi encontrado em doze morcegos

de quatro espécies: *E. furinalis, M. nigricans, E. glaucinus* e *L. blossevilli*. O segundo perfil não compatível (C4+ C9+ C10+) foi detectado em um morcego *M. molossus* e em um *M. rufus*.

Na caracterização genética, os resultados reportados por Queiroz et al. (2012) demonstraram cinco linhagens genéticas circulando na população de morcegos na região. Uma delas está relacionada ao *D. rotundus* (AgV3) e uma ao *T. brasiliensis* (AgV4). Uma terceira linhagem foi formada por amostras de morcegos insetívoros (na maioria *E. furinalis*), antigenicamente reagentes aos monoclonais C4+ C10+ C12+, que segregaram em um único clado, distante das amostras desta espécie, que também apresentaram este mesmo perfil antigênico e formaram uma linhagem específica (Almeida et al., 2011a). Dois outros grupos foram formados por morcegos *M. molossus* e *M. rufus* com um mesmo perfil antigênico (C4+ C9+ C10+) e que segregaram em clados distantes dos demais. Uma das amostras segregou com um morcego *L. blosseviilli*, com mesmo perfil antigênico, isolado em 1995, em uma outra região do estado de São Paulo (Favoretto et al., 2002).

Oliveira et al. (2010) realizaram a análise filogenética de 57 cepas do vírus da raiva de várias espécies de morcegos insetívoros provenientes de diferentes regiões do estado de São Paulo, com base nos genes da nucleoproteína (N) e da glicoproteína (G). O objetivo da pesquisa foi investigar a existência de linhagens específicas do vírus associadas a certos gêneros de morcegos, além de identificar marcadores moleculares que pudessem distinguir entre estas linhagens. Tanto para o gene N quanto para o G as amostras segregaram em sete grupos específicos relacionados aos morcegos insetívoros dos gêneros *Myotis, Eptesicus, Nyctinomops, Molossus, Tadarida, Histiotus* e *Lasiurus*. Embora os marcadores moleculares nas sequências de aminoácidos identificados fossem específicos para os sete grupos, os grupos dos *Myotis, Eptesicus* e *Nyctinomops* eram mais representativos numericamente; portanto, podem ser considerados preditivos de linhagem. Esses resultados mostraram que existem pelo menos sete ciclos epidemiológicos independentes da raiva mantidos por sete gêneros de morcegos insetívoros no Brasil.

O morcego frugívoro *A. lituratus* está entre as espécies de morcego mais frequentemente detectadas com raiva em diferentes regiões do estado de São Paulo (Albas et al., 2009, 2011a; Almeida et al., 2011b; Cunha et al., 2006; Fahl et al., 2012; Queiroz et al., 2009, 2012). A caracterização antigênica e genética de amostras deste gênero mostrou que a maioria apresentou

variante AgV-3 e segregaram em um mesmo grupo relacionado ao morcego *D. rotundus* (Albas et al., 2009, 2011a, 2011b; Queiroz et al., 2012; Kobayashi et al., 2005; Shoji et al., 2004). Considerando a importância desse morcego no ciclo da raiva, Fahl et al. (2012) realizaram um estudo com base nas sequências dos genes N e G, em amostras de bovinos positivos para raiva e de *Artibeus spp*. de diferentes regiões de São Paulo. A árvore filogenética resultante mostrou que as amostras de *Artibeus* spp. segregaram separadamente das amostras de bovinos, com algumas exceções, em linhagens distintas. Os autores sugerem que pode ter havido um transbordamento (*spillover*) do vírus do morcego *D. rotundus* para morcegos do gênero *Artibeus* e a posterior adaptação desta linhagem nessa espécie.

Amostras isoladas de morcegos frugívoros (*Artibeus* spp. e *A. lituratus*) e insetívoros (*Molossus* spp.*; Myotis* spp*; M. nigricans e Nyctinomops* spp.) da região de Botucatu, no centro do estado de São Paulo, foram caracterizadas antigênica e geneticamente por Menozzi et al. (2017), que identificaram seis perfis antigênicos não compatíveis com o painel de monoclonais, cinco deles que ainda não haviam sido relatados no Brasil. A análise filogenética a partir do gene N agrupou os isolados em quatro linhagens já conhecidas, denominadas: *Nyctinomops* Brasil, *Myotis* Brasil, *Eptesicus* Brasil e *D. rotundus* Brasil, assim como um outro clado separado que pode definir uma linhagem do vírus da raiva ainda não caracterizada, e que foi denominada como *Myotis* Brasil II, para a qual morcegos do gênero *Myotis* aparentemente agem como reservatórios.

Todos os estudos de caracterização antigênica aqui descritos demonstram a inespecificidade do painel de anticorpos monoclonais do CDC-Opas para a identificação de variantes contra amostras de morcegos insetívoros no Brasil. Amostras de um mesmo perfil antigênico, quando submetidas à caracterização genética, podem segregar em diferentes clados e até mesmo constituir diferentes linhagens.

Grisólio (2017) analisou 71 isolados de diferentes espécies do morcego insetívoro do gênero *Nyctinomops*. Na análise filogenética, 65 das 71 amostras agruparam-se em um mesmo clado juntamente com amostras de outros morcegos insetívoros, representando uma variante específica desse gênero de quiróptero. As outras seis amostras dividiram-se em outros clados, mostrando haver proximidade genética entre isolados de morcegos hematófagos e não hematófagos, e entre estes e outros mamíferos silvestres. Um isolado

de morcego *N. laticaudatus,* proveniente do município de Tabuleiro do Norte (RN), mostrou alta similaridade genética com amostras provenientes do cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) e raposa-do-campo (*Lycalopex vetulus*), indicando a transmissão interespécies.

Na filogeografia, foram analisadas sessenta amostras provenientes do morcego *N. laticaudatus* e observou-se que a localização geográfica e as características de relevo têm papel na distribuição das variantes do vírus da raiva, havendo predomínio de relação genética em localidades próximas e com altitudes semelhantes; dessa forma, foi possível observar uma nítida divisão, com formação de um grupo contendo as amostras provenientes dos estados do Sudeste, Sul e Centro-Oeste, e outro grupo com as amostras da Região Nordeste. As características biológicas dos morcegos do gênero *Nyctinomops* também influenciaram na distribuição do vírus pois, por ser uma espécie não migratória e adaptada ao ambiente urbano, notou-se a tendência de a linhagem do vírus circular em uma mesma região por um longo tempo

O primeiro estudo no Brasil a sequenciar o genoma completo do vírus da raiva (RABV) do morcego hematófago *D. rotundus,* foi feito por Campos (2011) usando novos primers desenhados para o sequenciamento dos genes que codificam para as quatro proteínas principais do vírus e parte da polimerase viral. A análise da sequência de aminoácidos de cada uma das proteínas virais revelou a presença de 31 resíduos que representavam possivelmente assinaturas genéticas para a variante mantida nesta espécie de morcego. A razão de diferença observada nas sequências genéticas de aminoácidos identificados na linhagem do *D. rotundus*, quando comparados com linhagens terrestres, segue a ordem decrescente de genes de proteínas: P (fosfoproteína) > G (glicoproteína) > L (L-polimerase) > M (proteína matriz) > N (nucleoproteína), quebrando o paradigma de que a polimerase precisa ser a proteína viral mais conservada do vírus (Campos et al., 2020). Os estudos também mostraram que a linhagem de *Desmodus* é distinta de outras linhagens, como também demonstrado por Fahl et al. (2012) e por Oliveira et al. (2020).

Pesquisas de evolução molecular têm demonstrado que o RABV se diferenciou em dois grandes grupos filogenéticos que têm sido a base para a classificação dos ciclos da raiva em ciclos relacionados a morcegos (ciclo silvestre) e a cães (ciclo urbano). Ambos os ciclos tiveram origem em um ancestral comum do RABV ou *Lyssavirus* e ocorreu, desde então, uma

divergência adaptativa, que levou à adequação do vírus ancestral aos mais diversos ecossistemas representados por diferentes espécies de reservatórios nas ordens Carnivora e Chiroptera, e o consequente surgimento das diversas linhagens de RABVs atualmente encontrados nos ciclos, silvestre e urbano (Troupin et al., 2016).

Com base nestes princípios, Oliveira et al. (2020) realizaram o estudo filogenético de sequências completas do genoma, considerando o tempo para o mais recente ancestral comum (TMRCA) dos RABVs nos ciclos silvestre e urbano no Brasil. Foram sequenciados os genomas completos de 21 amostras de vírus isolados do morcego hematófago *D. rotundus* e dos morcegos insetívoros *E. furinalis, M. nigricans, N. laticaudatus* e *T. brasiliensis*, do cachorro-do-mato (*C. thous*), de saguis (*Callithrix jacchus*) e de cães e gatos domésticos. Os resultados demonstraram a existência de um ancestral comum entre as linhagens mantidas no Brasil em ciclos epidemiológicos independentes, pelo cachorro do mato (*C. thous*) e pelo cão doméstico. Essas linhagens evoluíram independentemente em cada um desses reservatórios, desde aproximadamente 1570, corroborando a hipótese, levantada por Baer (2007), de que a raiva entre os canídeos nas Américas está associada à colonização europeia. Os estudos de datação e reconstrução filogenéticos realizados por Troupin et al. (2016) e Velasco-Villa et al. (2017) são apresentados no tópico 3.2.1.

Entre as linhagens no ciclo relacionado a morcegos e ao sagui (*C. jacchus)*, o grupo mais basal (mais antigo) consiste em duas linhagens brasileiras, denominadas de *Myotis* Brasil e *Eptesicus* Brasil I, que compartilharam um ancestral comum por volta do ano 1280; entretanto, esse resultado necessita de mais estudos para confirmação. A linhagem do vírus da raiva mantida em saguis (*C. jacchus)* foi estimada como tendo se originado em 1600. Esta linhagem compartilhou um ancestral por volta de 1400, com linhagens do RABV mantidas por diferentes espécies de morcegos do gênero *Lasiurus* e morcegos das espécies *Lasionycteris noctivagans* e *Perimyotis subflavus* da América do Norte. Segundo os autores, o fato da linhagem do RABV detectada no morcego *Lasiurus cinereus* nos Estados Unidos também circular em morcegos do gênero *Lasiurus* no Brasil (Oliveira et al., 2010) torna essa origem comum bastante plausível.

4
História da raiva no Brasil

4.1 Séculos XIX e XX

4.1.1 Os primeiros cães

No Capítulo 3, foram apresentados os primeiros relatos sobre morcegos e a raiva no Brasil. Em síntese, os relatos dos naturalistas que chegaram ainda no século XVI, logo após o descobrimento, descrevem a existência de algumas espécies de morcegos habitando o território brasileiro, incluindo os morcegos hematófagos e, especificamente pelo descritivo, hábito alimentar e comportamento, o morcego hematófago *D. rotundus*. Esses naturalistas descrevem também várias situações nas quais havia associação entre a mordedura do morcego hematófago e a morte de pessoas. Nos séculos seguintes, XVII e XVIII, os naturalistas também descreveram situações nas quais havia essa associação entre a mordedura por morcegos e a morte, entretanto, se referindo aos animais de grande porte introduzidos após o descobrimento. Assim como ocorrido para a América Espanhola, os relatos sugerem que a raiva no Brasil, no tempo da chegada dos portugueses, estava associada aos morcegos. Os estudos de datação filogenéticos reforçam essa percepção, mostrando que o vírus da raiva já circulava entre os morcegos do Novo Mundo há milhares de anos e que o vírus da raiva, por transbordamento (*spillover*), chegou à população canina assim como aconteceu entre os reservatórios silvestres terrestres e os cães no Velho Mundo.

Diante desse quadro, o questionamento que surge naturalmente é se havia uma população canina nativa, ou se essa população também foi

introduzida pelos europeus, a exemplo dos animais de grande porte como cavalos e bois, entre outros. Não existem respostas conclusivas.

A Arqueologia mostra que cães domésticos já existiam no território brasileiro, muito antes da chegada dos europeus. Em 2013, escavações localizaram a ossada de um cachorro (*Canis lupus familiaris*) no Rio Grande do Sul, que pode ter sido domesticado por índios há pelo menos 1,7 mil anos e que constitui o primeiro registro pré-colombiano no país. A datação direta por radiocarbono em um fragmento da maxila forneceu uma faixa etária entre 1701 e 1526 AP[1] (Guedes Milheira et al., 2016).

O padre jesuíta José de Anchieta escreveu, em 1555, o livro *A arte da gramática da língua mais usada na costa do Brasil,* publicado em 1595, no qual a palavra tupi usada para cachorro é *Jaguá*; entretanto, outros autores acreditam que o termo se referia à onça chamada de *Jawar* (Mello, 2000); ao lobo-guará chamado de *Jaguar* ou *Yawara* (Brasil, 2000), ou aos dois, com as palavras *Îaguá-pitang-uçu*, *Îaguar-akang-ucu* e *Îaguar-éte* para as onças e *Îaguar-Ayra* e *Îaguar-Ayr-Uçu* para cachorros (Carvalho, 1987).

Sobre a introdução dos cachorros nas Américas, Vander Velden (2018) expos que os primeiros cães, das raças galgo, mastim espanhol e fila luso-brasileiro, vieram com as tropas militares, com treinamento de combate, muitas vezes usando armaduras. Segundo os relatos dos conquistadores, os cães eram temidos pelos indígenas e foram regularmente usados no processo de controle e/ou extermínio de aldeias indígenas, sobretudo na América Ibérica. Entretanto, para o autor, essa narrativa representa apenas o lado do conquistador, com o objetivo de exaltar suas proezas militares, uma vez que o "pavor dos cães", relatado pelos conquistadores, contrasta com a rápida adoção desses animais nas aldeias indígenas brasileiras, nas quais não parece ter havido resistência à criação dos cachorros, incorporados muito rapidamente às sociabilidades ameríndias.

1 AP (Antes do Presente), essa nomenclatura é uma marcação de tempo utilizada na Arqueologia, Paleontologia e Geologia, que tem como base de referência o ano de 1950 d.C. Adota-se o ano de 1950 em razão dos testes atômicos realizados durante a Segunda Guerra Mundial, que desequilibraram a concentração química de alguns isótopos na atmosfera, como o carbono-14, analisados em pesquisas científicas que determinam a idade de restos arqueológicos e fósseis. [Antes do Presente – Wikipédia, a enciclopédia livre (wikipedia.org)].

Pinturas e desenhos feitos durante expedições naturalistas representaram o convívio dos índios com cachorros. M. G. Cichler retratou o cotidiano dos índios puri durante a expedição do príncipe de Wied-Neuwied ao Brasil, que durou de 1815 a 1817 (Figura 4.1). Pintores como Jean-Baptiste Debret (Figuras 4.2 e 4.3), os desenhistas Johann Moritz Rugendas (Figura 4.4) e Hercule Florence (Figuras 4.5 e 4.6) retrataram cenas do cotidiano indígena, com o cachorro integrado às aldeias, principalmente como animal de caça. Entretanto, todos esses registros são do século XIX, não tendo sido localizada nenhuma pintura ou desenho sobre o tema entre os naturalistas que estiveram no Brasil no século XVI.

Figura 4.1 – *Les cabanes des Puris,* gravura de M. G. Cichler Jr., 1822

Fonte: acervo Pinacoteca do Estado de São Paulo

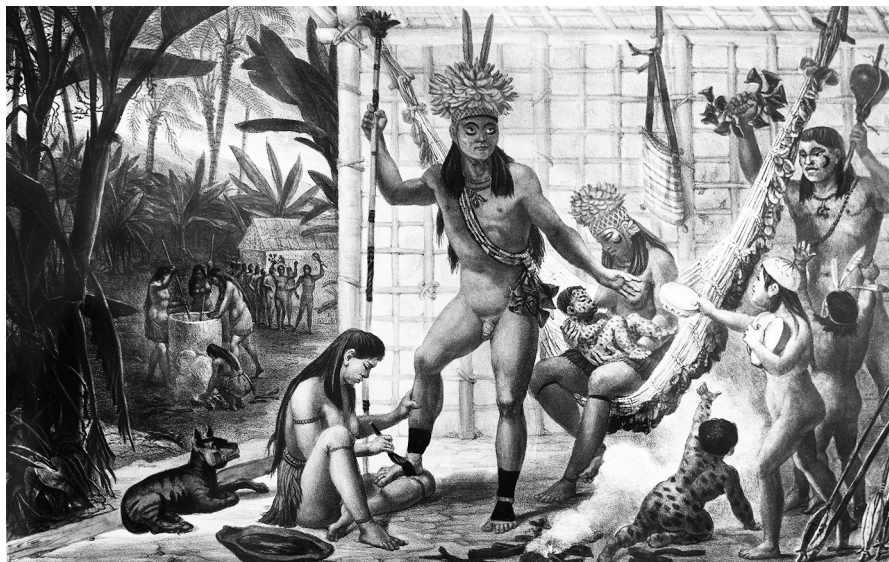
Figura 4.2 – *Famille d'un Chef Camacan se preparant pour une fête*, gravura de Jean-Baptiste Debret, c. 1820-1830

Fonte: acervo Itaú Cultural

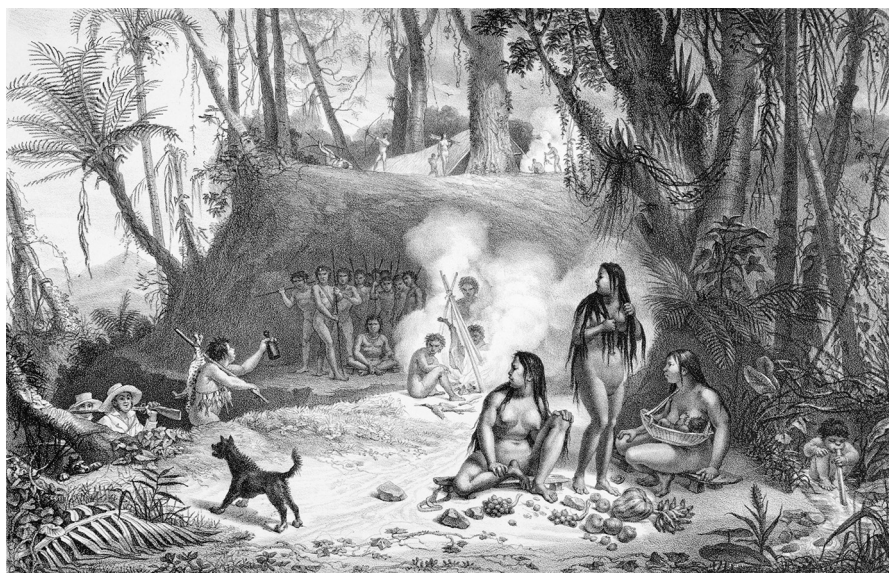
Figura 4.3 – *Aldea de cabocles a Canta-Gallo*, gravura de Jean-Baptiste Debret, c. 1834-1839

Fonte: acervo Biblioteca Brasiliana Guita e José Mindlin

Figura 4.4 – *Aldea des Tapuyos*, de Johann Moritz Rugendas, c. 1825-1834

Fonte: Centro de Documentação D. João VI

Figura 4.5 – Desenho da habitação dos Apiacás, em Juruena (MT), de Hercule Florence, 1828

Fonte: Instituto Hercule Florence

Figura 4.6 – Sem título [canoa de Guatós ao pôr do sol], aquarela de Hercule Florence, c. 1835

Fonte: Wikimedia Commons

Vander Velden (2018) citou como duas tribos indígenas brasileiras, os karitianas e os puruborá, que habitam o estado de Rondônia, teriam recebido os primeiros cães, conforme relatado pelos descendentes. Segundo esses relatos, os karitianas receberam o primeiro cachorro trazido por seringueiros à época do ciclo da borracha. Na narrativa, eles contam que seus ancestrais não sentiram medo e acharam que o cachorro era "bom de criar" pois ajudava na caça. Eles chamam os cachorros de *abaky by'edna,* que significa em tradução literal "onça de criação". Para o autor, o fato de o cachorro ser nomeado pelo maior e mais formidável predador das Américas é muito significativo e reflete o uso dos cães como caçadores pelos índios. Entre os puruborá, o primeiro contato teria ocorrido quando "um cachorro de branco" se perde na floresta e é encontrado pelos índios, que resolvem "andar junto" com o cachorro para encontrar o dono. Quando encontra o dono, o cachorro o reconhece e os índios o entregam. O dono do cão era o Marechal Cândido Rondon, que comandava a expedição do Mato Grosso ao

Amazonas, que tinha como uma das missões localizar e estabelecer contato com tribos indígenas que até então viviam isoladas. Esse encontro com os puruborá consta do relatório de Rondon de 1907. Interessante observar que os índios se referem ao cachorro de Rondon como "cachorro de branco", o que sugere que os puruborá conheciam cachorros nativos e os diferenciavam dos cachorros de origem europeia.

A falta de registro sobre a população canina nativa indica que essa população era pouco numerosa. As citações referentes à raiva canina, chamada então de hidrofobia, foram encontradas nos jornais e revistas médicas brasileiras, a partir do início do século XIX, quando a população canina já era numerosa nas vilas, províncias e na capital, na época no Rio de Janeiro e quando os relatos da doença já eram frequentes (tópico 4.1.2). Vale ressaltar que no Brasil Colônia era vetada a publicação de jornais até 1808, ano da chegada da família real portuguesa. Dessa forma, é possível que houvesse relatos anteriores, feitos por outros meios como cartas ou relatórios. Esse longo período sem relatos que pudessem associar os cães à raiva, cerca de 300 anos para o Brasil, também ocorreu na América Espanhola, onde o primeiro relato de raiva canina conhecido é de 1709, no México, mais de 200 anos após a chegada dos espanhóis, em 1492.

As possíveis explicações para esse longo período sem registros de raiva no Brasil devem ser as mesmas apontadas por León et al. (2021) para a América Espanhola, às quais somamos outras, do nosso entendimento:

- a população de morcegos hematófagos era muito menor;
- a ausência de presas de grande porte (alimento abundante e de fácil acesso para os morcegos hematófagos);
- a baixa densidade da população humana, as distâncias entre as vilas e a dificuldade de acesso, que restringiam a informação e divulgação de eventuais casos ao local do acontecimento;
- o tempo necessário para que a população canina aumentasse de forma expressiva, assim como a população de animais de produção;
- a destruição do habitat dos morcegos para a construção das vilas e pastos, diminuindo ou afastando a fauna silvestre usada como fonte de alimento.

4.1.2 O conhecimento da doença

4.1.2.1 Jornais

A imprensa brasileira teve seu início oficial em junho de 1808 quando o primeiro jornal brasileiro, o *Correio Braziliense*, foi impresso em Londres (Inglaterra) e trazido ao Brasil em navios ingleses. O primeiro jornal impresso no Brasil foi a *Gazeta do Rio de Janeiro*, em setembro de 1808, criado pelo príncipe regente D. João VI, com a função de divulgar os atos governamentais. A primeira notícia sobre hidrofobia localizada nos jornais do Brasil, na BNDigital, data de 1814 no *Correio Braziliense* (RJ), edição 12, e anunciava um livro do médico André Marshall, sendo que um dos temas abordados era a hidrofobia.

O Relatório da Repartição dos Negócios do Ministério do Império (BNDigital) fornece a estatística de mortalidade da doença para a cidade do Rio Janeiro, para alguns anos do período entre 1854 e 1888. No relatório, também estão disponíveis os dados do ano de 1878 para Minas Gerais e o relato do inspetor de saúde da província do Pará da ocorrência de epidemia de hidrofobia na capital, com 14 óbitos até 1º de outubro de 1863. Na Tabela 4.1, foram acrescidos aos dados do relatório dados de outras fontes para outros anos e estados.

Os dados apresentados na Tabela 4.1, referentes ao período do Segundo Império, mostram a ocorrência anual de casos da doença em dez províncias (estados), em números possivelmente subestimados, uma vez que a maioria dos casos foram registrados, em relatório oficial, apenas para a cidade do Rio de Janeiro, sede da corte. Os relatos de casos para outras províncias foram obtidos dos jornais ou periódicos médicos. No Segundo Império, muitos jornais e alguns periódicos médicos já circulavam nas províncias. Os jornais forneciam um panorama da frequência dos casos da doença no Brasil naquele período. As seções "Obituário", "Registro Mortuário" ou "Estatística Mortuária" dos jornais mostravam que a doença estava presente na rotina das cidades brasileiras. No tópico 4.1.3, são citadas outras doenças que eram prevalentes naquele período, mas a hidrofobia sempre esteve presente no noticiário, não só devido aos sintomas clínicos em humanos, o que gerava grande preocupação e terror, mas também pela relação de afetividade e trabalho dos humanos com os cães, principais transmissores da doença.

Tabela 4.1 – Número de casos de raiva humana, Brasil, 1840 a 1889.

Ano/ Estado	RJ	SP	PA	MG	BA	CE	MA	PE	PB	RS	Fonte
1840	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Diário do Rio de Janeiro*,1840 ed. 102.
1844	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Archivo Medico Brasileiro*/RJ, 1844 ed.01.
1847	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Annaes Brasiliensis de Medicina*/RJ, 1848 ed. 09(2).
1854	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1855 ed. 01.
1856	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Diário do Rio de Janeiro*, 1856 ed. 59.
1857	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Diário do Rio de Janeiro*, 1857 ed. 176 e 268.
1858	–	11	–	–	–	–	–	–	–	–	*Correio Paulistano*, 1858 ed. 611.
1863	–	–	14	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1863 ed. 01.
1866	–	3	–	–	–	–	–	–	–	–	*Correio Paulistano*, 1866, ed. 2.892, 2.930; Diário de São Paulo, 1866 ed. 201.
1867	–	–	–	–	3		–	–	–	–	*Gazeta Médica da Bahia*, 1867 ed. 01; *O Cearense*, 1867 ed. 2.472.
1868	1	–	–	–	–				1	–	*O Publicador* (PB), 1868 ed. 1.799; Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ, 1868 ed. 01.
1869	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ, 1869 ed. 01.
1870	–	2	–	–	–	–	–	–	–	–	*Correio Paulistano*, 1870 ed. 5514; *Diário de São Paulo*, 1870 ed. 1.329.
1871	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1871 ed. 01.
1872	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1873 ed. 01.
1873	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	*A Província*/PE, 1873 ed. 169.

Ano/ Estado	RJ	SP	PA	MG	BA	CE	MA	PE	PB	RS	Fonte
1874	3	–	–	–	–	1	1	–	–	–	*O Cearense*, 1874 ed. 71; Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ, 1875 ed. 02.
1875	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1876 ed. 01.
1876	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1876 ed. 02.
1878	–	–	–	4	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1879 ed. 01.
1881	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	*Ministério do Império*, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1881 ed. 02.
1884	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	*Correio Paulistano*, 1887 ed. 9133.
1886	4	–	–	3	–	–	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ,1886 ed. 01; *A Província de Minas*, 1886 ed. 388 e 392.
1887	4		–	–	–	–	–	–	–	2	*A Federação*/RS, 1887 ed. 81; Ministério Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ, 1887 ed. 01.
1888	5	–	–	–	–	1	–	–	–	–	Ministério do Império, Repartição dos Negócios do Império/RJ, 1888 ed. 01; O Macauense/RN, 1888 ed. 40; *A Constituição*/CE, 1888 ed. 183.
1889	–	–	–	–	–	2	–	–	–	–	*O Cearense* 1889 ed. 100; *A Constituição*/CE, 1889 ed. 92.
Total	**45**	**17**	**14**	**7**	**3**	**4**	**1**	**1**	**1**	**2**	**95**

Os coeficientes de incidência (CI) da doença, para 100 mil habitantes, calculados para a cidade do Rio de Janeiro, a partir da população estimada nos recenseamentos de 1838 (137.078 habitantes), 1849 (266.466 habitantes), 1856 (151.776 habitantes), 1870 (235.381 habitantes) e 1872 (274.972 habitantes) são apresentados no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 – Coeficiente de incidência para raiva/100 mil habitantes, nos anos de 1840, 1847, 1856, 1857, 1869, 1872 e 1874, cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

Ano	1840	1847	1856	1857	1869	1872	1874
CI/100 mil habitantes	2,19	0,75	0,65	1,32	0,84	0,36	1,09

Fonte: Biblioteca Nacional Digital, Ministério do Império, Relatório da Repartição dos Negócios do Império (RJ) 1869, ed.1, 1873, ed.1, e 1875, ed.02; *Annaes Brasiliensis de Medicina* (RJ), 1848, ed.09; *Diário do Rio de Janeiro,* 1840, ed.102, 1856, ed.59, 1857, eds.176 e 268; Marcílio (1993); IBGE (1900).

Em certos períodos e locais, o número de casos chamava a atenção da imprensa, sugerindo a ocorrência de epidemias da doença, como em 1858, quando o jornal *Correio Paulistano*, na edição 611, noticiou a morte de onze pessoas da mesma família em São Bento do Sapucaí, ocasionada pela hidrofobia. Em 1869, o jornal *Amasonas* (ed.141) publicou notícia sobre uma doença que dizimou os cães e fez vítimas na população de Vila de Silves (AM), questionando se era hidrofobia. Em 1876 (ed.90), o jornal *O Monitor* (BA) publicou que havia diversas pessoas com hidrofobia em Porto Alegre (RS) por mordeduras de cães. O jornal *Diário do Rio de Janeiro* (RJ) anunciou, na edição 78, de 1856, a ocorrência de diversos casos de hidrofobia no Rio de Janeiro, com a morte de uma pessoa. Em 1919, o jornal *O Estado* (de Florianópolis, SC; ed.1.260) noticiou o registro de casos em São Paulo, Rio de Janeiro, Pernambuco, Minas Gerais e Bahia. Destaque foi dado para a cidade de Barbacena (MG), onde, segundo o jornal, "reina o pânico pelo aparecimento de inúmeros cães hidrófobos, contando-se já muitos casos de pessoas mordidas". De fato, os boletins demográficos da cidade do Rio de Janeiro mostram um aumento do número de casos no período, com o registro de 8 casos entre fevereiro e outubro de 1917, 3 em 1918 e 8 entre junho e outubro de 1919 (*O Brazil-Médico*, 1917, eds. 10, 12, 15, 17, 26, 36, 43; 1918, eds. 10, 11, 41; 1919, eds. 26, 33, 34, 35, 40, 41, 46).

Os jornais deram muito destaque à fundação do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro em 1888 e divulgavam os boletins e dados estatísticos referentes à raiva, apresentados por este e por todos os outros Institutos Pasteur do Brasil e do mundo, em especial o Instituto Pasteur de Paris (tópico 4.1.4).

Os relatórios do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro representavam pessoas vindas de todo o Brasil em busca de tratamento, uma vez que o Instituto Pasteur do Recife, o segundo do Brasil, só foi inaugurado em 1899, 11 anos depois, e o de São Paulo, em 1903. Entretanto, o número de casos apresentados pelos institutos não representavam o número de casos da doença no Brasil, e sim o número de pessoas que tinham recursos financeiros ou conseguiam recursos públicos para passagem e estadia durante o tratamento e as pessoas que tinham informação sobre a existência e a necessidade do tratamento, no caso de mordedura de animal suspeito; dessa forma, a ocorrência de casos de hidrofobia, nesse período, se justifica na desinformação, na distância e na dificuldade de acesso aos estados que ofereciam tratamento.

Segundo os boletins demográficos da cidade do Rio de Janeiro, nos anos de 1894, 1895 e 1896, ocorreram 2, 4 e 2 casos de raiva humana, respectivamente (*O Brazil-Médico*, 1984, ed.18; 1985, eds. 33, 41 e 45; 1986, ed.16; 1987, ed.1). Os coeficientes de incidência (CI) da raiva para 100 mil habitantes, calculados a partir da população estimada (Marcílio, 1993; IBGE, 1900) para os anos de 1894 (626.543 habitantes), 1985 (651.420 habitantes) e 1896 (687.740 habitantes) foram 0,32, 0,61 e 0,25, respectivamente. Os valores são menores que os apresentados no Quadro 4.1, para a mesma cidade, para anos anteriores à criação do Instituto Pasteur, em 1888.

Os anúncios mais frequentes observados nos jornais de todos os estados brasileiros nos séculos XIX e XX se referem não aos casos da doença, e sim a tratamentos para sua cura. Muitos desses anúncios são reproduções de matérias publicadas em jornais internacionais. Todo tipo de receita para a cura da hidrofobia podia ser encontrado nos jornais. Algumas das recomendações eram úteis como, por exemplo, a lavagem da ferida com água, ou sua cauterização, enquanto outros supostos tratamentos traziam em si o mesmo misticismo e superstição que sempre acompanhou a doença.

Citamos, a seguir, alguns, entre dezenas destes tratamentos, como ilustração do pensamento vigente: o periódico *Colleção de Memórias e Notícias Interessantes* (RJ), de 1840 (ed.08), faz citação ao dicionário português de árvores,

plantas e animais, de 1765, de José Monteiro de Carvalho[2], no qual se lê no artigo sobre gencianas que esta planta, entre outras virtudes, tinha a de curar a mordedura de "cães danados" (termo usado à época, para cães raivosos).

Em 1829, na edição 14, o periódico *Império do Brasil* (RJ) publicou sobre o uso do nitrato de prata para a cura da raiva, como descrito a seguir:

> [...] rogo-lhe a publicação do seguinte método para curar hidrofobia, confirmado já por experiências, em algumas das quais se haviam pronunciado fortemente os sintomas hidrofóbicos. O mais prontamente possível na mordedura de um animal que se julgue enraivado se cauterizem todas as feridas com solução concentrada de pedra infernal[3] e complementa: Será bom que em toda casa se tenha um vidro de pedra infernal para dela se socorrer sem demora pois o efeito será tanto mais seguro quanto mais próxima a aplicação ao acidente.

Em 1883, o jornal *O Commercio* (SE) também citou, na edição 2, o nitrato de prata na cura da raiva, com a orientação de que o mesmo "deve ser introduzido na ferida pois este decompõe a saliva envenenada, destrói o vírus, atraindo-o para as extremidades capilares e neutralizando-lhe o efeito".

Em 1822, o periódico *O Espelho* (RJ), ed.63, publicou o relato do médico Marochetti,[4] segundo o qual catorze pessoas foram curadas de hidrofobia com o uso de flores de giesta de tintureiro.[5] O tratamento consistia no gargarejo da giesta de tintureiro, após cauterizar as bolhas que surgem nesses pacientes, na face inferior da língua, com agulha de ferro em brasa. Em 1833, a mesma receita é publicada no periódico *Colleção de Memórias e Notícias Interessantes* (RJ) e os mesmos ingredientes aparecem no *Archivo Médico Brasileiro* (RJ), 1844, edição 1.

---

2 José Monteiro de Carvalho, *Diccionario Portuguez das Plantas, Arbustos, Matas, Arvores, Animaes quadrupedes, repteis, Aves, Peixes, Mariscos, Insectos, Gomas, Metaes, Pedras, Terras, Mineraes, etc. que a Divina Omnipotencia creou no globo terraqueo para utilidade dos viventes*. Sobre as espécies brasileiras, catalogou e descreveu 51 plantas, 42 animais, 1 mineral e 4 insetos (Conceição, 2019).

3 A pedra infernal citada é o nitrato de prata fundido, usado em cauterização.

4 MAROCHETTI, M. O médico escreveu em São Petesburgo, Rússia, em 1821, *Observations sur l'hydrophobie*, V, 1825. p. 275-318.

5 A giesta de tintureiro é uma planta (*Genista tinctoria*) usada como corante de tecidos e como essência para perfumes. Planta de toxicidade conhecida.

O *Diário do Rio de Janeiro* de 1841 (ed.25) publicou recomendação do conselho de salubridade sobre como tratar as mordeduras de animais:

> [...] toda pessoa mordida por animal danado ou suspeito, deverá espremer a ferida imediatamente de todos os lados a fim de fazer sair o sangue e a baba. Lavar-se-á depois a ferida com álcali destemperado com água, água de lixivia, água de sabão, água com cal ou água salgada ou até mesmo urina. Depois se fará esquentar um pedaço de ferro que fique em brasa que será aplicado sobre a ferida.

No mesmo jornal, em 1845 (ed.7.024), uma receita indicou o uso de três gemas de ovos, sem as claras, em azeite puro, que deve ser preparada em panela de barro e colher de pau até adquirir consistência de um mel que será colocado sobre a ferida, e bebido o resto. O tratamento deve ser repetido por três dias. "O remédio se comprova eficiente por milhares de experiências sem ter falhado uma única".

Em 1854, o jornal *Pedro II* (CE, ed.1.373) publicou uma receita para a cura da hidrofobia, atribuída a Monsieur Gondet, chefe do distrito de Toulouse, na França, que a teria aprendido com um frade da Abadia Grand-Foret: 60 gramas de raiz de lírio germânico, lavado, cortado, misturado à gordura de baleia ou manteiga, acrescido com 2 ou 3 ovos. Faz-se uma tortilha que será dada à pessoa ou ao animal doente por três dias, "na certeza que não se dará o caso de hidrofobia". O mesmo jornal, em 1881 (ed.34), publicou depoimento do Major Antônio Pedro de Abreu, que alegava ter descoberto um remédio infalível para mordidas de cobras e cães danados. O método consistia em "imergir em água fria durante meia ou uma hora a parte mordida para que desapareça todo vírus venenoso e se fique salvo de seus terríveis efeitos".

O jornal *O Orbe* (AL), em 1881, publicou na edição 46 uma receita que consistia, no uso como antídoto para raiva, da casca da árvore S*trychnos gauthierana*:[6] "esse medicamento é infalível antes do primeiro acesso... se declarada a enfermidade com suas terríveis manifestações, o remédio, se não infalível, é muito eficaz". A mesma recomendação do uso da casca dessa planta como antídoto para raiva foi encontrada na página da internet sobre

6 Planta com indicações em Medicina, tem como subproduto a estricnina (Useful Tropical Plants).

plantas de uso medicinal (Useful Tropical Plants), citando como referência o *Bulletin of Miscellaneous Information*/Royal Bothanic Garden (1917).

O alho também era frequentemente citado: "tem a virtude de curar mesmo com a raiva já desenvolvida... uma colher de sopa de chá do sumo de alho de meia em meia hora por nove dias até que caiam em sonolência, ficando bons e pedindo logo água para beber" (*O Orbe* – AL, 1881, ed.46; 1882, ed.63); ou ingerido cru em grande quantidade, "dormindo profundamente e despertando completamente restabelecido" (*Amasonas* – AM, 1881, ed. 622)

De suposta origem na cultura indígena, vinha o conselho de fazer infusão com folhas de *Datura stramonium*:[7] "a pessoa bebe um grande gole que a faz transpirar, ter um ataque artificial de raiva e a cura" (*Gutenberg* – AL, 1883, ed.31).

Remédios para a cura da raiva foram encontrados em centenas de anúncios comerciais nos jornais de todo o país. Chama a atenção a associação da raiva ao veneno ou à peçonha de cobras, citamos como exemplos: o elixir anticobril, indicado para ser usado para veneno de cobras, mas que também curava a hidrofobia (*O Norte* – PB, 1912, ed.1.164, p.407). Igualmente, o cascavelino se dizia infalível para mordidas de cobra e hidrofobia (*O Trabalho* – AL, 1897, ed.738) e o viborina (*A Federação* – RS, 1898, ed.172). O jornal *Correio Official* (RJ, ed.116), de 1836, publicou anúncio de remédio eficaz contra a hidrofobia à venda, no centro da cidade, à Rua do Ouvidor, 47.

O jornal *A Palavra* (AL, ed.17), de 1897, publicou receita atribuída a um guarda de floresta da Saxônia, de 82 anos, que não queria ir para a sepultura levando o segredo que empregou por 50 anos com grande resultado: "tomar imediatamente vinagre ou água quente e lavar bem a ferida pingando sobre ela, gotas de ácido hidroclorídrico".

Havia também os curandeiros: o jornal *A Província* (CE), de 1890, relatou, na edição 24, a morte de um menino de 7 anos, em São Paulo, que, após ser mordido por um cão, foi tratado por um curandeiro, e que mais cinco ou seis pessoas mordidas pelo mesmo cão também procuraram o curandeiro.

---

7 O gênero *Datura* é constituído por cerca de onze espécies vegetais com propriedades alucinógenas. Ricas em alcaloides tropânicos (atropina, hiosciamina e escopolamina), são usadas em rituais xamânicos por grupos indígenas. O nome popular é "figueira do inferno" ou "erva do diabo" (Stehmann, 2022).

O mais brasileiro dos conselhos, que atravessou gerações, pois até hoje se fala "que o mar cura tudo" era "passar as ondas". Tudo o que pessoas mordidas por cães suspeitos deviam fazer era acreditar no poder curativo das águas do mar (*O Brazil-Médico* – RJ, 1946, ed.05-06). Conselho semelhante existia na Europa no século XVII, no livro *Remèdes charitables* de Madame Fouquet: "para aqueles que forem mordidos ou contaminados com a baba de animais raivosos, seja em que parte do corpo, o banho de mar no Mediterrâneo ou no oceano é um bom remédio para esse mal" (Théodoridès,1986, apud Julien, 1986).

4.1.2.2 Periódicos médicos

Os artigos publicados nas revistas médicas do Brasil no século XIX e início do século XX tratavam principalmente de relatos de casos e tratamentos de pacientes ou reproduziam e comentavam artigos publicados em revistas internacionais.

No Brasil do império, os membros da Academia Imperial de Medicina se reuniam periodicamente. Nas sessões, temas oportunos de saúde pública do Brasil eram escolhidos e abria-se a discussão entre os membros para que cada um declarasse a sua opinião, sua experiência ou comentasse publicações. As discussões podiam ser acaloradas caso houvesse discordâncias sobre o tema em pauta, em especial quanto ao tratamento sugerido.

Em 16 de novembro de 1857, em sua décima segunda sessão, os membros da academia se reuniram para discutir sobre a raiva, na época denominada de hidrofobia. O médico Pereira Rego resumiu o conhecimento sobre a doença no período:

> [...] a medicina pouco ou nada tem-se adiantado em conhecimento e meios curativos a este respeito. O meio realmente útil é a cauterização bem praticada e em tempo. Quanto aos outros mil remédios apregoados como eficazes pelo empirismo, tais como beladona, arnica, Alysma plantago[8] etc., muito pouca ou nenhuma confiança merecem. (apud *Annaes Brasiliensis de Medicina*, 1858, p.336)

---

8 *Alysma plantago*, planta aquática conhecida como "tanchagem-da-água". A beladona *(Atropa belladonna) e a* arnica *(Lychnophora ericoides)* são muito usadas na homeopatia com ação farmacológica comprovada como anti-inflamatório e analgésico (*Revista Pesquisa Fapesp*, 2001).

Como complementação, indica a lavagem da parte mordida como medida que julga eficientíssima, antes da cauterização: "com esse tratamento empregado em vários casos de mordedura por cães, nunca viu desenvolver-se os sintomas hidrofóbicos" (*Annaes Brasiliensis de Medicina* – RJ, 1858, ed.12).

Na mesma sessão, o médico Felix Martins complementou que, antes da cauterização, ele indicava a utilização de ventosas escarificadas: "para se extrair continuamente e o quanto quiser, o sangue e o veneno". Indicava também o "banho russo" (banho de vapor seguido de mergulho em água gelada) e a flebotomia (sangria). Segundo ele:

> [...] parece justificável, como experiência, qualquer extravagância, visto que estando a hidrofobia declarada não há quase esperança alguma de salvar o enfermo, por isso o uso da estricnina, seguida de ópio, talvez seja um meio aproveitável citando um relato no qual administrou 38 grãos de extrato de noz vômica e o paciente, quase morto, restabeleceu-se administrando-se então meia onça de láudano.

Em 1831, na edição 21, o periódico *Seminário de Saúde Pública* (RJ) reproduziu o tratamento publicado no *Bulletin des Sciences Medicales*, do médico Sémola de Schoemberg (Alemanha) com a utilização de cloro diluído para a lavagem das mordidas e ingestão de cloro diluído pelo paciente nos cinco primeiros dias, mas, com muita circunspecção.

Em 1835, o periódico *Diário da Saúde* (RJ, ed.15) publicou um detalhado artigo sobre hidrofobia, assinado pelo médico José Francisco Xavier Sigaud, descrevendo a doença, os sintomas e o tratamento no homem. O tratamento consistia em:

> [...] fazer sangrar a ferida e lavar bem com água morna com sal ou sabão, mesmo que se trate de uma arranhadura. Se as feridas forem numerosas principia-se pela cara e cabeça. A cauterização deve ser profunda e o melhor caustico é o ferro em brasa, abaixo dele a manteiga de antimônio e o ácido vitriólico. Se a cauterização não foi suficientemente profunda deve-se promover a supuração do espaço por meio de um pedacinho de lírio, de *Aristochia*[9] ou de genciana que se mete na

---

9 No Brasil são mais de 60 espécies no gênero *Aristochia*, os óléos e extratos dessa planta têm atividade larvicida, analgésica, anti-inflamatória e como antídoto de veneno de cobras (UFSC,

chaga. O artigo refuta também a eficiência do uso de do *Alysma plantago*, do mercúrio, do ópio e dos banhos de mar.

A *Gazeta Médica da Bahia* publica, em 1868 (ed. 02), que a cauterização das feridas causadas por cães é necessária e o melhor cáustico e mais empregado é o nitrato de prata. A recomendação era excisar a parte ofendida:

> [...] a excisão deve ser feita o mais longe possível da mordedura, deixar correr bem o sangue, facilitando ainda o corrimento deste pela aplicação de ventosas ou lavando com água bem quente, porém se tiverem decorrido muitas horas da mordedura, recorra-se a amputação da parte, que tem sido sempre acompanhada de êxito.

Na *Gazeta Médica da Bahia* (1881, ed.06), Vincent Richards fazia a sugestão de experimentar o permanganato de potassa em cães raivosos: "Depois de incisadas as feridas, as partes fossem injetadas hipodermicamente com o agente (dois grãos para uma dragma de água), cobrindo-se depois as feridas com permanganato de potassa em pó com o argumento de que se o agente tem a propriedade de neutralizar o vírus da cobra é muito possível que chegue a neutralizar o vírus da hidrofobia". Na mesma edição da *Gazeta Médica da Bahia*, o médico J. A. Freitas apresenta o resultado desse tratamento em quatro crianças de 6 a 14 anos mordidas pelo mesmo cão em agosto daquele ano. As crianças não tinham recebido nenhum tratamento até outubro, quando surgiram os sintomas da doença em uma delas, levando à sua morte: "lembrei-me de experimentar o permanganato de potassa em injeção, o que fiz em 06 de outubro nos braços das outras três crianças e até a presente data (1882) não tem apresentado sintoma de hidrofobia". Ainda na mesma edição, o médico Júlio de Moura (1881) relatou o uso do permanganato (cinco injeções subcutâneas) em um rapaz de 16 anos, mordido por um cão doente um mês antes, porém "sem confiança", pois o rapaz já manifestava os primeiros sintomas. O mesmo periódico, em 1887, na edição 4, relatou o uso da cocaína para combater espasmos e a impossibilidade de deglutição.

2020). O gênero *Lilium* tem mais de 100 espécies conhecidas. Os compostos têm propriedade antimicrobiana, anti-inflamatória e hepatoprotetora (Felipe, A. *Guia prático de Essências*).

Em tese apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro (Andrade Gomes, 1887), o autor se opõe ao tratamento com o uso de medicamentos que classificava como "farmacopeia bizarra e especulação charlatanesca", citando o uso de giesta de tintureiro, mercúrio, curare, beladona, *Xanthium espinosum*[10], nicotina e daturina (*Datura stramonium)* e reconhece o valor reduzido, como medicação puramente sintomática, do cloro, do clorofórmio e do nitrato de amila em inalações. Complementa:

> [...] aos doentes nada de melhor convém nestes casos do que as injeções de água ligeiramente salgada com o fim de mitigar-lhes a sede, e as injeções narcóticas, principalmente de morfina, para combater os espasmos e até mesmo para tranquilizar os doentes, aliviando-os em consequência do sono, que sobrevém, da profunda agitação que os atormenta.

Dos relatos descritos, observa-se que, mesmo no meio acadêmico, o tratamento da raiva oferecia recomendações importantes, como a lavagem e a cauterização da ferida "bem praticada e em tempo" reconhecendo a limitação da eficácia da medida, ao mesmo tempo que são mencionadas recomendações sem nenhuma base científica e de uso ético questionável.

4.1.2.3 A eliminação de cães como medida de controle da raiva

No fim do século XIX e início do XX, o cão era o principal transmissor da raiva no Brasil. Através dos jornais, se anunciavam as recomendações e as leis para os proprietários de cães, como forma de prevenir as mordeduras e a raiva. Os jornais apresentavam, de um lado, a revolta das vítimas de mordeduras de cães soltos nas ruas e, por outro, a indignação dos donos de cães contra as multas previstas nos Códigos de Posturas Municipais. Citamos alguns desses relatos, considerando que os jornais da época dão o retrato da situação nos vários estados do país.

Em 1829, o jornal *A Aurora Fluminense* (RJ), na edição 237, cobrou da polícia que "não se descuide de extinguir o grande número de cães que andam vadios pelas ruas e que tão facilmente são acometidos pela hidrofobia... era

10 *Xanthium Spinosum*, planta com propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana e anticarcinogênica. São também mencionados efeitos tóxicos associados.

necessário que de 15 em 15 dias se repetisse a matança deles e quem quiser ter cães, que os tenha em casa".

Em 1850, a Assembleia Legislativa Provincial do Ceará decretou no artigo quinto do Código de Posturas o seguinte: "os moradores dessa vila (São João do Príncipe) que quiserem criar cães serão obrigados a retê-los em prisões seguras e aparecendo estes na rua serão mortos por ordem do fiscal da Câmara Municipal". Em 1853, o Código de Posturas da Vila-Viçosa, também no Ceará, previa no artigo 20 que "Não poderá ter cães soltos nas ruas dessa vila e qualquer pessoa do povo que os encontrar, os poderá matar e o dono pagará multa". Códigos semelhantes foram observados para muitas vilas do Ceará (jornal *Pedro II* – CE, 1850, ed.890; 1852, ed.1.171; 1853, ed.1.200 e 1854, ed.1.399).

Em 1856, o desembargador Figueira de Mello, chefe da polícia do Rio de Janeiro e membro da Assembleia Legislativa, expediu ordem para a extinção de cães que "aos centos vagam dia e noite por toda cidade investindo em quem passa, pois não trazem mordaça". Essa ordem foi justificada no fato de ser "muito frequente nesta cidade aparecer cães danados e querendo evitar as mortes de hidrofobia" (jornal *Pedro II* – CE, 1856, ed.1.544). O Jornal *O Paiz* (RJ, 1894, ed.4.257) anuncia que será feita eliminação de cães vadios na cidade do Rio de Janeiro, com bolas de estricnina.

Em 1864, o Jornal *Correio Paulistano* publicou, na edição 2.428, que "o município inteiro e os vizinhos estão cheios de cães que se reproduzem... é para prevenir esse mal (a hidrofobia) que o código de postura municipal proíbe conservar cães soltos nas ruas sem açaimo (focinheira) e autoriza o fiscal a matá-los, entretanto nem os cães diminuem, nem se evita o mal". A castração dos cães foi sugerida como meio eficaz de evitar a hidrofobia.

Em 1873, o Código de Posturas da cidade de Aracajú (SE) previu no artigo 78 "fica vedada a conservação de cães soltos pelas ruas desta cidade, sendo mortos a balas envenenadas os que forem encontrados. São exceptuados os cães de caça que deverão trazer uma chapa de metal ao pescoço com as indicações de seu senhor sob pena de multa ou dois dias de prisão" (*Jornal de Aracaju* – SE, 1873, ed.349).

Em Goiás, o médico Rodolpho Galvão, que viria a ser diretor do Instituto Pasteur de Pernambuco, encaminhou ao governador, em 1891, uma proposta para o código de posturas na qual no artigo 6º estava previsto:
"é proibido terem cachorros vagando pelas ruas sob pena de eles serem

mortos... os cães levados para o depósito público que não forem reclamados no prazo de 3 dias serão mortos". A justificativa era que o cão é um animal perigoso que deve ser evitado nas ruas (BNDigital, Mensagens do governador para a Assembleia – GO, 1891, ed.03). No mesmo sentido, o Código de Posturas de 1876, da cidade de São Luís de Cáceres no Mato Grosso, "proíbe cães soltos nas ruas, exceto cães de caça ou estima que devem trazer no pescoço uma coleira que os distingue dos outros". O código estabelecia multa e prisão de cinco a dez dias, o recolhimento do animal e prazo de dois dias para reclamação (BNDigital, Colleção das Leis Provinciais – MT, 1876, ed.1).

A questão da hidrofobia e dos cães vadios nas cidades era recorrente nos jornais de todo o Brasil. Em 1868, na Paraíba, o jornal *O Publicador* (ed.1.799) se referiu aos cães como: "malta de cães que empestam a cidade". Em 1876, o jornal *O Cearense* (eds. 16 e 117) relatou: "cães vadios que atulham nossas ruas... está grassando nos cães a hidrofobia". Em 1894, o jornal *O Paiz* (RJ), nas edições 4.257, 4.265 e 4.383, publicou "vários casos de hidrofobia em cães de estimação e de rua que infestam em grande número a cidade do Rio de Janeiro". Em 1898, o *Jornal do Recife* (PE) (eds. 49 e 176) publicou notícia sobre a "imoral e perigosa malta de cães que vagueia impunemente pela cidade, cobrando ação da municipalidade de não consentir na existência dessa perniciosa malta de cães vadios... diariamente estamos a clamar contra o absurdo de andarem soltos pelas ruas, sem açaimo, matilhas de cães".

Décadas se passaram e os jornais das cidades brasileiras continuavam apontando o problema da população canina errante, vagando pelas ruas, os casos de hidrofobia entre os cães e as mordeduras causadas às pessoas e outros animais. Em Corumbá (MS), a população foi avisada que, a partir de 15 de fevereiro de 1909, se daria início à "matança de cães vadios que infestam a cidade" (BNDigital, Balancete da Receita e Despesa da Câmara Municipal de Corumbá, 1909, ed.303). O jornal *O Pharol* de Juiz de Fora (MG) (1913, ed.270), apontou o assombroso número de cães soltos na cidade e cobrou providências da Câmara. Na Paraíba, o jornal *O Norte* (1912, ed.1.164) publicou: "acabemos com os cães soltos, amedrontando transeuntes, ameaçando a vida da população".

O jornal *O Brasil* (RS), de 1921, na edição 30, anunciou que o município de Caxias (RS) procederia a "matança de cães com pílulas de estriquinina, como profilaxia contra o grande número de caninos atacados da doença da raiva". Em 1929, o jornal *O Popular* (RS), edição 51, anunciou que a

municipalidade de Caxias mandara proceder a "matança de cães pois era demais o número de cães vagabundos que se viam aos grupos". Em 1917, o jornal *Pacotilha* (MA), edição 133, publicou que "por todos os lados para onde a gente se vira lá estão as matulas de cães, andam soltos, sem açaimo... quando a intendência os apreende, ninguém vai buscá-los... a hidrofobia lavra de modo assustador nas várias regiões do estado".

Segundo o jornal *O Estado* (de Florianópolis – SC, de 1947, ed.10.002), o prefeito da cidade de Porto Alegre determinou o extermínio dos cães vadios da cidade após o registro de dezessete crianças mordidas em um só dia por cães raivosos. Em 1953, o jornal *Diário da Tarde* (PR), na edição 17.903, anunciava: "Curitiba dominada pelos cães raivosos... a prefeitura vai fazer a eliminação sumárias dos animais vadios". Em 1955, em Roraima, o jornal *O Átomo* (ed.207) também noticiou o "elevado número de cães vadios que infestam a cidade".

A cobrança por medidas de controle da população canina errante não partia apenas da população leiga ou dos jornais; as autoridades sanitárias também cobravam a medida. Antonio Carini, diretor do Instituto Pasteur de São Paulo, considerando o alto número de tratamentos efetuados no instituto em 1914 (760), cobrava das autoridades as medidas de polícia canina (Carini, 1916a, 1916b). No mesmo sentido, Nascimento (1924) propôs, em sessão da Academia Nacional de Medicina, em razão do número de casos de raiva canina confirmados no Rio de Janeiro, que a Academia solicitasse às autoridades sanitárias federal e municipal as medidas repressivas de captura dos cães abandonados pois "a epizootia de raiva canina é um perigo crescente para a população humana causando um número elevado de pessoas mordidas diariamente e socorridas no Instituto Pasteur, com média de 80 a cada dia e cinco óbitos humanos ocorridos nos primeiros cinco meses daquele ano". O tema era recorrente e Octávio da Veiga, diretor do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, na sessão de 18 de setembro de 1928 da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, listou as medidas relativas à profilaxia da raiva: aumentar os impostos sobre a posse de cães, obrigar o uso de açaimo, capturar e sacrificar todos os cães vagabundos, exigir declaração obrigatória de todo caso de raiva e adotar a vacinação antirrábica canina (*O Brazil-Médico*, 1928, ed.40).

No início do século XX, a matança de cães era um dos três pontos de apoio da profilaxia da raiva. Em 1936, o médico Santos Gabarra, responsável

pelo Instituto Pasteur de Uberaba, defendia: "a redução do número de cães, principal propagador da raiva, ao mínimo possível pela criação e cobrança severa de impostos municipais, a destruição sistemática e obrigatória de todos os cães que forem mordidos ou tenham contato com suspeitos e a restrição à liberdade desses animais impedindo sua presença em lugares públicos fora das condições exigidas pela lei" (*Jornal Lavoura e Comércio* – MG, 1936, ed.7.203).

A matança de cães tinha, entretanto, opositores, gerando protestos dos que consideravam a medida uma desumanidade. Notas de censura ao governo local eram publicadas nos jornais, os donos escondiam seus cães e muitas vezes os retiravam da "carrocinha" (*Opinião Pública* – RS, 1910, ed.59). "Carrocinha" era a denominação do veículo que recolhia os animais das ruas. Inicialmente, a carrocinha era uma carroça puxada por animais de tração e posteriormente substituída por veículos a motor, com carroceria.

Em 1958, o jornal *O Dia* (PR), na edição 10.885, publicou reportagem que retratava a rejeição da população à medida. Com o título "A indispensável cooperação do povo na luta contra a raiva", o jornal ressaltava a importância do cão no ciclo da doença, a importância da vacinação desses animais, os protestos veementes e os obstáculos "quase insuperáveis em virtude da inexplicável resistência do maior interessado, o homem", apresentava as dificuldades do serviço de retirada dos cães errantes das ruas "a apanha de cães pela carrocinha, que trafega pelas ruas sob ameaças, vaias e pedradas... quando não há proteção da polícia, os laçadores arriscam a própria vida para apanhar o cão vadio... pois sempre aparecem os protetores de cães" e as interferências políticas "para livras os cães da matrícula e vacinação obrigatória".

Como narrado, a "carrocinha" gerava sentimentos conflitantes e dividia a opinião pública entre os que apoiavam a retirada dos animais e os que reprovavam, a tal ponto de ser tema de filme de sucesso nos anos 1950 (*A carrocinha,* com Mazzaropi), no qual um laçador de cães vivia um dilema: executar seu trabalho de retirada de animais das ruas ou atender aos pedidos das pessoas e ao choro das crianças para retirá-los da "carrocinha". Entretanto, a eliminação dos cães como medida de controle da raiva persistiria por todo o século XX e somente seria revista nos primeiros anos do século XXI, como é discutido no tópico 4.1.6.

Dos relatos descritos, se pode inferir que a eficácia da eliminação de cães como medida de controle da raiva era questionável, seja por falta de

continuidade, uma vez que era realizada de modo pontual quando as queixas e os casos de mordeduras aumentavam muito ou quando ocorriam casos de hidrofobia, seja por erros na execução da medida por não levar em consideração, por exemplo, a taxa de reprodução canina ou, ainda, por ser feita como medida única, não associada a outras ações.

4.1.3 A ciência no Segundo Império e o início da Microbiologia no Brasil

Em 1808, com a chegada da corte portuguesa ao Brasil, foram instaladas instituições cientificas para legitimar o Rio de Janeiro como sede da corte. Foram fundadas a Escola de Cirurgia da Bahia, em Salvador, e a Escola Anatômica, Cirúrgica e Médica do Rio de Janeiro. Em 1832, as escolas se tornaram Faculdade de Medicina da Bahia e Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. O curso de cirurgia foi extinto e três cursos passaram a ser oferecidos: Medicina, Farmácia e Partos (Fioravanti, 2022).

D. João VI, príncipe regente do Brasil, com o escopo de organizar e dirigir a vacinação contra a varíola, estabeleceu, no Rio de Janeiro, em 1811, a Junta de Instituição Vacínica. A varíola grassou em São Paulo, Goiás, Maranhão e Pernambuco entre 1741 e 1798. As vacinas eram importadas por Portugal, diretamente da Inglaterra. Pela demora na travessia oceânica, a linfa vacínica chegava ao Brasil envelhecida e inócua, daí empregar-se o método da variolização[11] sobredita, com a transmissão de braço a braço. Já nessa época, havia resistência à obrigatoriedade da vacina. "Esquivavam-se os habitantes, atemorizados, da Colônia e de Portugal a se inocularem obrigatoriamente, inobstante a pressão das autoridades com força policial para a inoculação, com ameaça de multa e prisão" (Brito, 2008).

Em 1846, no Segundo Império, juntas de vacinação foram instituídas em todas as províncias do Brasil pois "tornava-se imperiosa a inoculação contra a varíola em todo o Império". Foi criado o Instituto Vaccinico do Império,

---

11 Consistia na inoculação de material retirado das pústulas de um enfermo, na pele de um indivíduo são. Este adquiria a enfermidade em forma mais branda do que através do contágio natural. Contudo, apesar de sua relativa benignidade, a doença se manifestava com todo o seu cortejo sintomático, deixando, por vezes, cicatrizes no rosto e no corpo das pessoas inoculadas (Rezende, 2009).

pelo decreto de 17 de agosto de 1846 (ibidem). Nesse período, o país tentava se aproximar dos países chamados civilizados. Através do Ministério dos Negócios Estrangeiros, o Brasil buscava trazer tecnologias, fazendo circular pessoas, bens e informações, numa tentativa de criar condições para a manutenção do Estado Imperial, construindo uma imagem de cultura e civilização, na especificidade dos trópicos (Haag, 2010). Se, antes, os brasileiros iam estudar na Europa, no final do século XIX já existiam 24 estabelecimentos de ensino superior no Brasil, com cerca de 10 mil estudantes.

Na segunda metade do século XIX, procurava-se legitimar o saber médico-científico em substituição a outras práticas de cura correntes. Del Priore (2016) chama o Brasil desse período de "império enfermo" pois eram muitas as epidemias e endemias registradas. Segundo o médico Pereira Rego (1872 apud Marcílio, 1993), no período de 1851 a 1860, 40 epidemias atingiram a cidade do Rio de Janeiro, e outras 18 no decênio de 1861 a 1870. Marcílio (1993) relata que a taxa de mortalidade dos anos 1830, até os primeiros anos do século XX, era sempre maior que a taxa de natalidade e cita como exemplo os anos de 1838 e 1871, nos quais a mortalidade foi de 55% e 40%, para uma população estimada de 137.078 e 235.381 habitantes, respectivamente. Em números absolutos, em 1850, ano da chegada da febre amarela à cidade, foram registrados 11.192 óbitos e 6.600 nascimentos, mas, mesmo em anos não epidêmicos, a relação se mantinha, como em 1840, no qual foram registrados 6.760 mortes e 5.372 nascimentos.

Além da varíola e da febre amarela, já citadas, a cólera, a difteria, o tifo, o sarampo, a varicela, a escarlatina, a coqueluche, entre muitas outras doenças, foram frequentes nesse período. Eram comuns também as diarreias, as verminoses e o impaludismo. Em 1869, o Brasil passou a relatar as mortes obedecendo à Classificação Internacional da Causa-Mortis, de acordo com o Congresso Internacional de Estatística e, em 1871, foi criada a Diretoria Geral de Estatística, que tinha entre suas funções a organização de quadros de nascimentos, casamentos e óbitos (ibidem). Em 1872, o Brasil faria o seu primeiro censo demográfico.

No contexto apresentado, da ocorrência de epidemias de várias doenças e registro de dados incipientes, a raiva só era relevante em épocas de epidemias, como em 1863, no Pará, com catorze óbitos humanos (BNDigital, Relatório da Repartição de negócios do Império (RJ), 1863, edição 1). Galvão (1900), diretor do Instituto Pasteur do Recife, classificava a raiva como

"uma moléstia rara, muito rara mesmo, se a confrontarmos com as doenças comuns a que está sujeita a espécie humana". Entretanto, a raiva sempre esteve presente na maioria dos estados brasileiros, como vimos pelos jornais e periódicos médicos da época, com epizootias entre os cães e registros de casos humanos, em números possivelmente subestimados, apresentados na Tabela 4.1, e pelo coeficiente de incidência apresentado no Quadro 4.1 (tópico 4.1.2).

A partir da década de 1870, a Bacteriologia se consolida como uma nova disciplina científica no cenário mundial, levando à normatização e à sistematização de procedimentos médicos no tocante à pesquisa microbiológica (Ribeiro, 1996). Ainda havia resistência à teoria microbiana, o que causava controvérsia, tendo a Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro como centro. Em 1883, o pesquisador Domingos José Freire Júnior anunciou ter descoberto o micróbio causador da febre amarela, e João Batista Lacerda, pesquisador do Museu Nacional do Rio de Janeiro, desenvolveu uma vacina contra a peste da manqueira, zoonose muito comum nos rebanhos. Em 1888, a Santa Casa da Misericórdia iniciou um serviço embasado em técnicas bacteriológicas que, em poucos anos, diminuiu a mortalidade em suas enfermarias (Teixeira, 1995; Ribeiro, 1996; Carreta, 2006). Segundo Silva (2003), a adoção de medidas, tendo como base a Microbiologia, levou a um salto de qualidade nas atividades de controle de doenças como cólera, varíola e febre amarela.

Em 1831, o médico José Martins da Cruz Jobim apresentou a tese intitulada *Hydrophobia* à Academia Médico-Cirúrgica do Rio de Janeiro, na qual se resume o conhecimento sobre a doença naquele período. Como proposição primeira, a tese apresenta:

> [...] a hidrofobia é um sintoma que consiste no horror dos líquidos, e de tudo quanto os pode trazer à lembrança...é acompanhada por outros (sintomas) mais ou menos intensos que ao nosso ver são produzidos por uma alteração sui generis do sistema nervoso. A raiva é apresentada como espontânea e comunicada, porém [...] não conhecemos caracteres assaz distintos, para estabelecer uma diferença essencial entre estas duas espécies...a espontânea é ordinariamente mais benigna, ainda que quase sempre fatal...quando é ocasionada pelo contato imediato da baba de certos animais como o cão, o lobo a raposa e o gato diz-se que é comunicada... mas nesta mesma se estabelecem duas espécies, uma mais

> benigna semelhante à forma espontânea no homem e outra sempre fatal, a que chamam raiva. (Jobim, 1831)

Sobre a transmissão e o tratamento:

> [...] não se pode pôr em dúvida a existência do vírus rábico, mas duvidamos que ele seja formado exclusivamente pelas glândulas salivares. Ele pode penetrar pela pele dividida ou pelas membranas mucosas... o tratamento mais eficaz contra a raiva é o preservativo local, que consiste na neutralização completa do vírus logo depois de aplicado por meio do fogo e dos cauterizantes... muitas outras coisas tem sido aconselhadas como preservativos... o mercúrio, a cauterização debaixo da língua... talvez não haja nenhum remédio conhecido que não tenha sido empregado... o almíscar, o galvanismo, a imersão em água fria, a injeção do mesmo líquido nas veias, o veneno de algumas cobras... tudo sem resultado feliz... as sangrias até o desfalecimento produzem quase sempre um grande alívio mas não consta que tenha havido cura... os nossos socorros reduzem-se a diminuir o sofrimento do doente. (ibidem)

Em tese sobre raiva apresentada à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, o médico João Eleutério Garcez e Gralha (1838) apresentou o seguinte resumo:

> [...] um resumo das observações e experiencias publicadas até agora acerca da raiva que resulta estes fatos gerais 1-que o veículo do princípio contagioso da raiva é a baba ou saliva contida na boca dos animais danados; 2-que esse fluido parece ter uma maior atividade sendo inoculado pelo mesmo animal, durante um acesso; 3-que a única via de contato é a introdução da baba por uma solução de continuidade da pele ou de uma membrana mucosa e 4-finalmente, que quanto mais os animais observados ou submetidos as experiencias se afastam da organização dos carnívoros, menos eles são suscetíveis, senão de receber, pelo menos de comunicar a raiva. Em outro trecho do texto, o autor relaciona a doença ao temperamento do doente é menos rara nos homens de um temperamento nervoso, melancólico ou bilioso, do que nos outros.

Em 1887, outra tese, tendo a raiva como tema, foi apresentada à mesma faculdade pelo médico Henrique Freire de Andrade Gomes. A leitura do

texto mostra que houve pouca evolução no conhecimento da doença nos quase quarenta anos que separam as teses de Garcez e Gralha (1838) e Andrade Gomes (1887). Como tratamento preventivo, o autor defende obstar in situ a penetração do vírus da raiva com lavagens repetidas, sucção imediata, compressão do membro afetado e cauterização da ferida. A cauterização com ferro em brasa é relatada como um recurso valioso, eficaz e seguro de obstar a penetração do vírus, aplicada na temperatura branca. Concluindo, o autor afirma que "não existe remédio algum conhecido contra a raiva declarada".

O panorama apresentado sobre a raiva na tese de Andrade Gomes (1887), quanto à inexistência de remédio, estava prestes a sofrer uma transformação pois, em 1884 e 1885, Louis Pasteur já tinha apresentado os resultados dos testes da sua vacina antirrábica em cães, com sucesso. O uso da vacina em humanos, porém, era controverso. Andrade Gomes (1887) cita o trabalho de Pasteur e detalha o primeiro tratamento humano em Joseph Meister, em 1885, mas com evidente precaução: "Ultimamente Pasteur intentou aplicar o tratamento intensivo na cura da raiva, porém os resultados obtidos ainda não podem conduzir a uma conclusão exata sobre a eficácia do método antirrábico empregado".

Pasteur enfrentava muitas dificuldades, havia por parte de alguns pesquisadores, incluindo Robert Kock, críticas à base teórica do seu trabalho. Havia desconfiança por parte da imprensa em relação à vacina e, em Paris, existia a Liga Universal dos Antivacinadores, que se opunha ao seu uso. Pasteur também enfrentava restrição à sua posição política conservadora e era frequentemente alvo dos republicanos (tópico 2.1).

No Brasil, também havia uma corrente de pensamento contra a vacinação de pessoas. Em 1902, a Igreja Positivista do Brasil, através de um dos seus membros, Joaquim B. C. Leal, afirmava que "grande número de pessoas mordidas por animais enraivados são vítimas de uma hidrofobia que lhes é inoculada pelo tratamento pasteuriano". A rejeição não era só em relação à vacina antirrábica, e sim à teoria microbiana, classificada como despotismo sanitário, pois Leal também afirmava que "todos os micróbios são inofensivos; o soro antidiftérico deve ser rejeitado e condenado em todos os casos e o bacilo de Kock nunca é encontrado nos tuberculosos e não é a causa da tuberculose" (*O Brazil-Médico*, 1902, ed.1). A Liga Contra a Vacinação Obrigatória combatia o sanitarista Oswaldo Cruz, e sua ação resultou na

Revolta da Vacina no Rio de Janeiro em 1904. O jornal *A Federação,* do Rio Grande do Sul, de 1904 (ed.003), citou a sessão de 09 de outubro, da Câmara dos Deputados, na qual o deputado Germano Hasslocher, em discurso, defendia que, se uma lei que:

> [...] tornasse obrigatório o tratamento Pasteur, impusesse, contra a minha convicção, estas inoculações far-me-ia uma enorme violência, sujeitar-me-ia a horríveis torturas morais. Basta que se assinale um decréscimo de uma epidemia, e porque durante ela se usou a vacina, para atribuir a ela este fato. No entanto, na história das epidemias, vemos que todas elas se esgotam com o tempo.

Pasteur sabia que o imperador do Brasil Dom Pedro II era um admirador do seu trabalho. Dom Pedro havia estado em Paris em novembro de 1887, acompanhando as inoculações feitas pelo próprio Pasteur (*Jornal do Recife* – PE, 1887, ed.269). Eles trocavam correspondências regularmente, tendo inclusive D. Pedro II convidado Pasteur a trabalhar no Brasil, em pesquisas sobre a febre amarela, que causava uma grave epidemia no país. Com relação à raiva, Pasteur escreve a D. Pedro:

> [...] Nada ousei tentar até aqui no homem, apesar da minha confiança nos resultados... mas, apesar de ter múltiplos exemplos de profilaxia da raiva nos cães, parece que minha mão tremeria quando fos_ombassá-la à espécie humana... se eu fosse Rei ou Imperador, ou mesmo Presidente da República,... ofereceria ao advogado do condenado, na véspera da execução, escolher entre a morte iminente e uma experiência que consistiria em inoculações preventivas da raiva para tornar a constituição do indivíduo refratário à raiva... todos os condenados aceitariam. O condenado à morte só receia a morte. (Franco, 1969; Teixeira, 1995)

Com esse argumento, Pasteur solicitava autorização para testar a vacina antirrábica em humanos no Brasil:

> [...] atribuo tanta importância a esses experimentos que, se Vossa Majestade partilhasse da minha opinião, apesar da minha idade e da minha saúde combalida, iria prazerosamente ao Rio, para dedicar-me a estudos da profilaxia da raiva ou do contágio do cólera e do tratamento a seguir. (ibidem)

Dom Pedro repudia o pedido alegando que no Brasil a pena de morte era comutada para prisão perpetua:

> [...] a grande estima que me inspirais, bem como meu entusiasmo pela ciência... deveis saber que, desde alguns anos, no meu país, a pena de morte é comutada pelo Soberano, ou sua execução é suspensa indefinidamente... se a vacina contra a raiva não é de efeito incontestável, quem iria preferir a morte duvidosa a outra quase irrealizável? (ibidem)

Ainda, em sua resposta, Pedro II argumentava que a febre amarela matava mais pessoas no Rio de Janeiro, que a raiva em todo mundo:

> [...] espero que esses motivos sejam compreendidos por vós, e não hesitareis em prestar serviço bem maior à humanidade vindo ao Rio resolver o caso da vacina contra a febre-amarela. A constatação do seu efeito sobre o homem não representa tamanho risco quanto ao da outra vacina e o número de vidas preservadas será infinitamente maior. (ibidem)

Esta amizade renderia histórias, nem todas confirmadas, como a descrita nos jornais *O Dia* (PR), de 1938, edição 4.477, e *O Estado* (de Florianópolis-SC), de 1931, edição 5.417, segundo a qual dez jovens médicos brasileiros chegaram a Paris para seguir o curso de profilaxia da raiva do Instituto Pasteur, mas o curso só tinha cem vagas e todas já estavam preenchidas. Um dos médicos, Dr. Afrânio Peixoto, pediu então para falar com o Dr. Roux, diretor do instituto. Ao saber que este era brasileiro, o Dr. Roux o teria levado diante do busto de Dom Pedro II e dito "quando meu mestre Pasteur não havia vencido ainda todas as dúvidas e hesitações, foi o seu imperador que trouxe os primeiros cem mil francos necessários a construção do Instituto. Os brasileiros estão aqui em sua casa, teremos 110 lugares". O busto em homenagem a D. Pedro II ainda existe, foi colocado no salão de honra do Instituto em 1887 para que, segundo comentário atribuído a Pasteur "lembre de um dos mais solícitos protetores do estabelecimento". Hoje, o busto se encontra no Museu Pasteur (Figura 4.7).

O Brasil foi um dos primeiros países da América Latina a capacitar médicos para introduzir o método preventivo de Pasteur contra a raiva. Para tanto, o Ministério dos Negócios do Império, a cargo do Conselheiro

Figura 4.7 – Busto do Imperador Pedro II, em exposição na sala dos atos do Museu Pasteur/Instituto Pasteur, França. Obra em mármore branco, de Guillaume Eugène, 1890

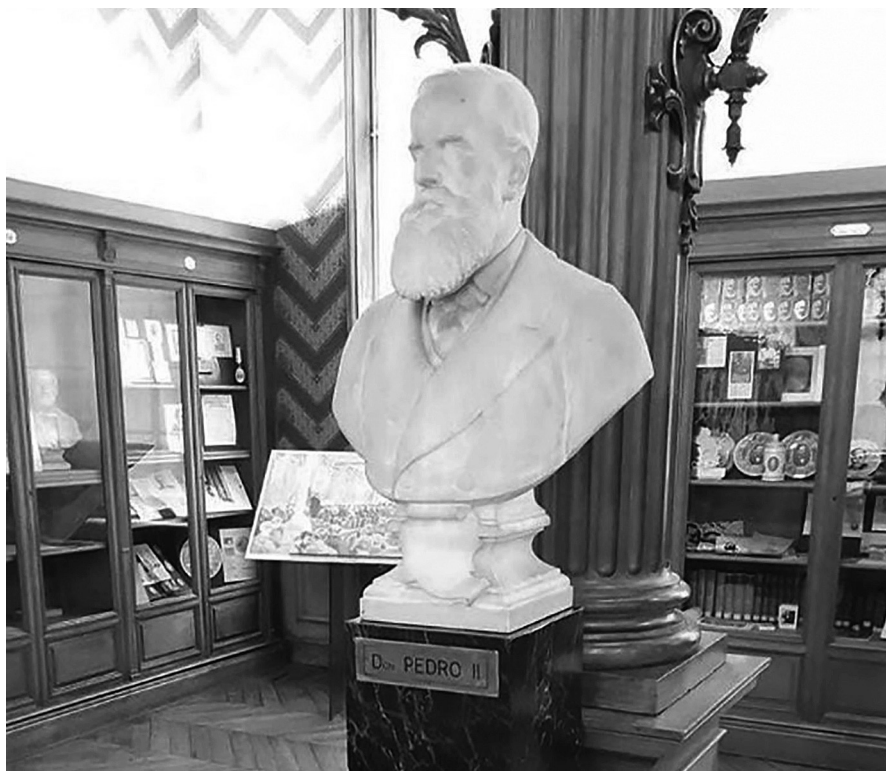



Foto: Guilherme Dias de Melo. Disponível em: https://phototheque.pasteur.fr/. Acesso em: 15 ago. 2023

Barão de Mamoré, enviou a Paris uma equipe de médicos chefiada pelo Dr. Augusto Ferreira dos Santos, a qual permaneceu no Instituto Pasteur da França, no período de 14 de junho de 1886 a 4 de julho de 1887, com o objetivo de acompanhar os estudos e o tratamento profilático da raiva (Rolim, 2011). No retorno, Augusto Ferreira dos Santos seria o primeiro diretor do primeiro Instituto Pasteur do Brasil, no Rio de Janeiro, inaugurado em 14 de novembro de 1888.

4.1.4 Os Institutos Pasteur do Brasil

No final do século XIX e início do século XX, a teoria microbiana estava revolucionando a Medicina, a Saúde Pública e até mesmo o modo de vida das pessoas. Inúmeras descobertas sucessivas, da cura, do tratamento e da identificação do agente etiológico de doenças antes incuráveis e muito degenerativas como, por exemplo, malária (1880), tuberculose (1882), raiva (1885), difteria (1888), peste (1894), sífilis (1905), entre outras, traziam a esperança de um mundo sem doenças, sem dor e até sem velhice. O Instituto Pasteur de Paris representava essa modernidade científica, personificava esse mundo novo e Institutos Pasteur foram criados em dezenas de países (tópico 1.4).

O Brasil vivia o início do período de reforma sanitária, que se tornaria prevalente nas duas primeiras décadas de 1900 e que seria um marco na história da Saúde Pública no país. Nesse contexto, a existência de um Instituto Pasteur no Brasil se torna um emblema de modernidade científica, assim como outros institutos formados à época, como os Institutos Bacteriológicos e Vacinogênicos. O reconhecimento da importância dessas instituições gerava disputas acirradas pelos profissionais que nelas atuavam e todos os estados desejavam ter instituições equivalentes, pois, além da atenção médica oferecida pelos institutos no tratamento de doenças que geravam muito sofrimento, essas instituições traziam prestígio político para a administração municipal ou estadual que as criava ou as mantinha por subsídios.

Todos os Institutos Pasteur do Brasil foram institutos antirrábicos (Teixeira, 1995), ou seja, funcionaram, basicamente, como postos médicos para o tratamento público de pessoas vítimas de mordeduras por animais suspeitos ou comprovadamente afetados pela doença e todos tinham como finalidade produzir e aplicar a vacina antirrábica e realizar diagnóstico em animais suspeitos da doença. Não se tornaram polos de pesquisa microbiológica, como o Instituto Pasteur de Paris e muitos afiliados. Os Institutos Pasteur do Brasil recebiam verbas dos governos federal, estadual, de intendências (municípios) e donativos de particulares (BNDigital, Balanço da Receita e Despesa do Império – RJ, 1891, ed.1; BNDigital, Balanço da Receita e Despesa da República – RJ, 1892, ed.02; 1896, ed.02; 1911, ed.1; 1914, ed.1; 1917, ed.1; 1918, ed.1; 1921, ed.1; 1942, ed.1; 1944, ed.1; 1957, ed.1).

O nosso levantamento feito detectou vinte Institutos Pasteur no Brasil, localizados em capitais ou em municípios do interior dos estados: Rio de

Janeiro (RJ), Recife (PE), Juiz de Fora, Uberaba e Varginha (MG), Porto Alegre (RS), Florianópolis e Joinville (SC), Curitiba e Ponta Grossa (PR), Belém (PA), São Paulo (SP), Maceió (AL), Cachoeiro do Itapemirim e Vitória (ES), Fortaleza (CE), João Pessoa (PB), Salvador (BA), Manaus (AM) e São Luís (MA). Alguns desses institutos eram, na realidade, seções antirrábicas dentro de outras instituições. Além dos institutos que se estabeleceram, houve muitas tentativas de criação de outros Institutos Pasteur, que não chegaram a se concretizar como, por exemplo, o do Piauí. Todos os Institutos Pasteur deixaram de existir ou foram anexados a outros institutos, com exceção do de São Paulo, que sobreviveu como um centro de rotina de diagnóstico e tem se destacado como um polo de pesquisa em raiva.

A razão desses institutos não terem prosperado como centros de pesquisa talvez seja explicada pelo médico Cosme de Sá Pereira que, antes da inauguração do Instituto Pasteur do Recife, em 1899, alertava que o instituto que se iria criar deveria ter um espectro amplo no tratamento de várias moléstias, citando exemplos de Institutos Pasteur de outros países, e que não se tornasse um Instituto Pasteur antirrábico (*Jornal do Recife*, 1898, eds. 104, 110 e 117):

> [...] o Instituto Pasteur (se referindo a Paris), não era um hospital para curar doente de raiva canina, este trabalho não constitui o labor do Instituto Pasteur. O verdadeiro trabalho do instituto consiste no estudo de doenças infecciosas, suas causas e meios de preveni-las ou curá-las e no ensino gratuito da bacteriologia...o encosto que o sustenta – o estudo da microbiologia – cria-lo só para tratar de pessoas mordidas por cães danados é uma ficção que engana pelo nome que se lhe dá, que exclui o verdadeiro fim para que são criados estes institutos.

No Brasil, porém, tratar a raiva, consistia no trabalho dos institutos.

Outra possível explicação para o fato de os diversos Institutos Pasteur do Brasil não terem se tornado polos de pesquisas poderia ser o excesso de trabalho de rotina, em decorrência da alta demanda de pessoas para tratamento que alguns dos institutos atendiam, com uma equipe profissional reduzida, que era responsável por um tratamento demorado (24 a 30 injeções/ dia) e da técnica de produção da vacina, também demorada e trabalhosa (infecção de coelhos, período de espera para produção da doença, retirada e dessecação da medula do coelho por período de 15 a 30 dias, entre outros procedimentos).

Também se argumenta que a ligação dos institutos às entidades assistenciais, como no caso dos Institutos Pasteur do Rio de Janeiro e do Recife à Santa Casa de Misericórdia, teria sido um dos fatores que os tornou instituições de tratamento antirrábico e não instituições de pesquisa (Teixeira, 1995); entretanto, o Instituto Pasteur de Porto Alegre era ligado à Faculdade de Medicina e Farmácia da capital e também não se tornou polo de pesquisa.

Os Institutos Pasteur do Brasil, enquanto institutos antirrábicos, não deixaram de existir; o serviço prestado por eles foi incorporado aos outros serviços de imunização para outras doenças, aos outros serviços de tratamento de pacientes que necessitavam de assistência médico-hospitalar ou aos serviços de atenção animal prestados pelos municípios ou governos estaduais.

Rio de Janeiro (RJ)

Em 1885, a Lei nº 345, de 13 de agosto, autoriza a criação de um instituto para tratamento da raiva no Rio de Janeiro (Marcílio, 1993). Em 1886, a Câmara de Deputados sancionou um projeto consignando uma subvenção anual para o Instituto Pasteur que "se vai fundar nesta capital" (*O Paiz*- RJ, 1886, ed.166). Em 1887, o médico e professor de Química da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, diretor do Serviço Sanitário da Santa Casa, Augusto Ferreira dos Santos, estava em Paris, enviado pelo governo imperial, para estudar o método Pasteur de profilaxia da raiva. Ferreira dos Santos relata os detalhes do tratamento realizado pela equipe de Pasteur em oito vítimas de mordidas procedentes do Brasil. Também relata os detalhes do transporte, por navio, dos frascos com bulbos glicerinados, coletados de coelhos inoculados com o vírus da raiva, e de nove coelhos, cedidos pelo Instituto Pasteur de Paris, para que iniciasse os trabalhos no Brasil. Três dos coelhos foram inoculados com o vírus da raiva, na antevéspera da partida de Ferreira dos Santos; os outros seis coelhos, não inoculados, foram trazidos para se proceder às passagens do vírus, o que ocorreu a bordo, devido ao longo tempo da viagem (Ferreira dos Santos, 1887a/b).

Em 25 de fevereiro de 1888, foi inaugurado o Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, então capital do Brasil, na Rua das Laranjeiras, nº 62, oito meses antes da inauguração oficial do Instituto Pasteur de Paris, que ocorreu em 14 de novembro de 1888 (Figura 4.8). A direção foi inicialmente de Ferreira dos Santos, que permaneceu na direção do instituto até sua morte, em 1903,

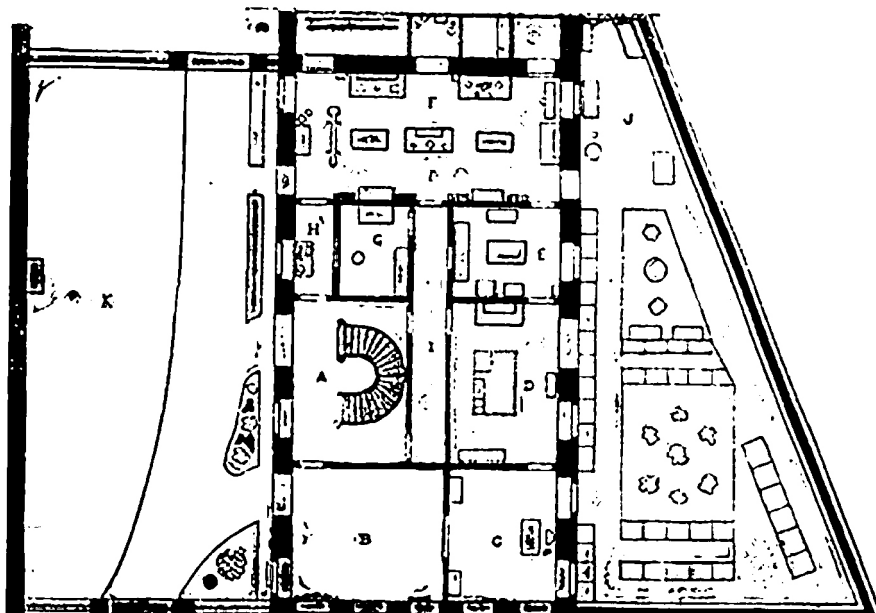
Figura 4.8 – O prédio da Rua das Laranjeiras, 62, que abrigou o primeiro Instituto Pasteur do Brasil, ainda existe, atualmente sob o nº 308. A construção seguia o padrão dos casarões da época e é considerada patrimônio histórico

Fonte: ipatrimonio.org

quando seu assistente, o também médico Samuel Pertence, assumiu a direção até 1925, ano de sua morte. O médico Octávio da Veiga foi o terceiro diretor do instituto (Teixeira, 1995; Carreta, 2006; *O Brazil-Médico*, 1888, ed.03; 1938, ed.11; *O Paiz*-RJ, 1888, ed.1.236).

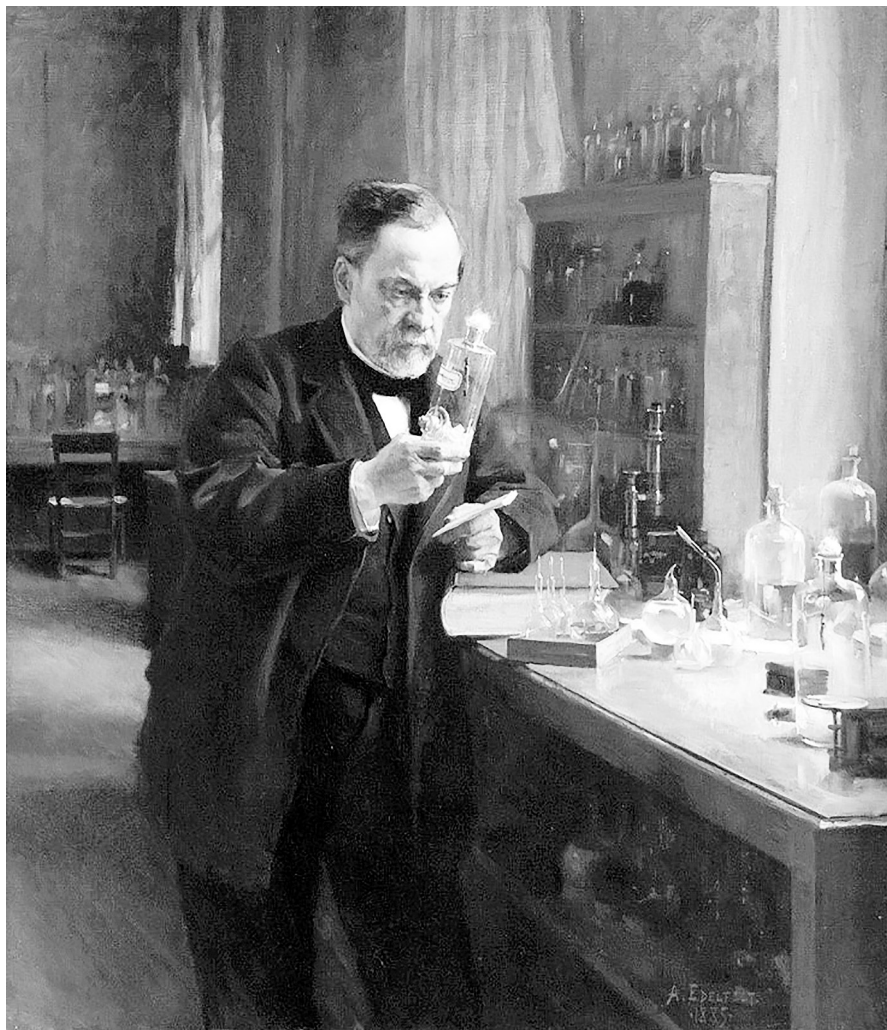
O prédio do instituto tinha dois pavimentos, o inferior abrigava os serviços antirrábicos e laboratoriais, e o segundo servia de residência ao diretor. A parte térrea era composta por seis salas onde eram recebidas as pessoas a serem tratadas, registradas as informações e aplicado o tratamento. Das três salas restantes, duas serviam aos trabalhos de produção da vacina e uma terceira abrigava o Laboratório de Bacteriologia, montado com equipamentos importados da Europa (Teixeira, 1995; Figura 4.9).

Segundo a descrição dos jornais *A Federação* (RS), 1888, ed.54, e *Diário de Notícias* (RJ), 1888, ed.992: "Dá acesso ao prédio, um jardim, cujo portão tem em cada pilastra uma placa com o nome do estabelecimento... a sala de recepção, mobiliada com simplicidade e gosto, tem de notável um quadro fotográfico, reprodução da tela de Edelfelt...que representa Pasteur em seu

Figura 4.9 – Planta do andar térreo do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, assinada por Ernesto da Cunha de Araujo Viana, engenheiro-arquiteto da Santa Casa

Fonte: *Revista dos Construtores* (1889)

laboratório observando uma medula contida em um frasco" (Figura 4.10). O texto segue com descrição detalhada do local e instrumental.

Em 9 de fevereiro de 1888, realizam-se, no instituto, os primeiros tratamentos antirrábicos no Brasil, antes mesmo da inauguração oficial. Trataram-se duas pessoas, procedentes do município de Cantagalo (RJ), que haviam sido mordidas por um cão: uma menina de 14 anos chamada Izolina Pereira Torres, e José Esteves, de 20 anos. O mesmo cão mordeu mais duas pessoas e vários animais, mas não foi levado para diagnóstico. No primeiro mês, 22 pessoas procuraram o instituto, mas apenas 11 foram admitidas em tratamento, não tendo os tratados "apresentado acidente algum" (*A Federação* – RS, 1888, ed.41, 91; *Gazeta de Notícias* – RJ, 1888, ed.41; *Jornal do Recife* – PE, 1888, ed.40). O jornal *O Paiz* (RJ) de 1888, na edição 1.236, relatou que, em 31 de janeiro daquele ano, o menor Oscar foi mordido por um cão. No dia seguinte, o mesmo cão mordeu José Gomes Villela, de 50 anos. Ferreira dos Santos, tomando conhecimento do caso, pois ambas as

Figura 4.10 – *Louis Pasteur*, de Albert Edelfelt, de 1885, exposta na recepção do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro à época da sua inauguração

Fonte: acervo Musée D'Orsay

vítimas residiam na Rua das Laranjeiras, conseguiu que o cão fosse enviado ao instituto, extraindo-lhe o bulbo e inoculando em um coelho que morreu acometido de hidrofobia. O menor só recebeu tratamento no dia 21 de fevereiro e Villela no dia 22. Considerando o tempo decorrido entre a mordedura e o tratamento, esses dois casos poderiam ter tido um resultado insatisfatório que poderia ter comprometido o recém-criado instituto.

O instituto era uma instituição privada que recebia subvenções ou isenção de impostos e donativos também por meio da loteria. A legislação municipal previa que ao, extrair-se a décima loteria, a Santa Casa do Distrito Federal receberia 50 mil réis e o Instituto Pasteur, 10 mil e, ao extrair-se a quadragésima terceira loteria, o Instituto Pasteur receberia 15 mil réis (Colleção de Leis Municipais e Vetos – RJ, 1898, ed.04).

O relatório dos primeiros tratamentos realizados no instituto, no período de 09 de fevereiro de 1889 a 15 de setembro de 1889, foram encaminhados pelo imperador Dom Pedro II, por carta, a Pasteur, e lido em sessão da Academia de Ciências de Paris (*A Gazeta Médica da Bahia*, 1889, ed.07). Nos primeiros quatro anos de existência, de 09 de fevereiro de 1888 a 08 de fevereiro de 1892, um total de 1.048 pessoas procuraram o instituto para tratamento antirrábico. Destas, 436 foram dispensadas do tratamento, 23 pessoas o recusaram e 612 foram tratadas. Entre os tratados, seis casos de morte por raiva foram registrados (1%). Sem o tratamento, a mortalidade esperada seria de 95 pessoas (16%). Entre os que receberam tratamento, na maioria dos casos, a agressão havia sido causada por cães (554); as vítimas eram menores de 15 anos (271) e procedentes do estado do Rio de Janeiro (519). Entretanto, pessoas vindas de vários estados foram tratadas: 49 de Minas Gerais, 32 de São Paulo, 6 do Rio Grande do Sul, 3 de Pernambuco, 1 do Espírito Santo, 1 da Bahia e 1 do Paraná (*O Brazil-Médico*, 1891, ed.16-19; 1892, ed.08-11).

O *Jornal Minas Gerais* divulgou os dados dos tratamentos realizados pelo Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, que totalizaram 1.789, após oito anos de atividades, no qual se percebe uma demanda sempre crescente (Quadro 4.2).

Quadro 4.2 – Número de pessoas que receberam tratamento antirrábico no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, no período de 1888 a 1895.

Ano	1888	1889	1890	1891	1892	1893	1894	1895
Tratamentos	105	90	158	242	207	241	344	402

Fonte: *Jornal Minas Gerais* (1896, ed.13).

Desde sua inauguração até 30 de junho de 1901, período de quinze anos e quatro meses, 4.154 pessoas foram tratadas no instituto, com 12 mortes registradas (0,29%), comparável à mortalidade observada no Instituto Pasteur de Paris, que foi de 0,30% em 1896; 0,39% em 1897; 0,20% em 1898; 0,25% em 1899 e 0,28% em 1900 (*O Brazil-Médico*, 1901, ed.33-36). Nos

anos de 1904 e 1905, o instituto tratou 632 e 802 pessoas, respectivamente (Teixeira, 1995; Carreta, 2006).

O Instituto Pasteur do Rio de Janeiro era subordinado à Santa Casa da Misericórdia. Originalmente pensado para ser um serviço dessa instituição, mas, por iniciativa de João Mauricio Wanderley, o Barão de Cotegipe, Provedor-Mor da Santa Casa e presidente do Conselho de Ministros do Império, acabou sendo um Instituto. Talvez por sua origem vinculada à Santa Casa e por seus dois primeiros diretores serem médicos dedicados à clínica, tenha se tornado uma instituição de caráter mais clínico que científico (Teixeira, 1995; Carreta, 2006). Seu regulamento de dezembro de 1888, no artigo 2º, previa que "poderá empreender estudos experimentais, não somente relativos à raiva, como a outras afecções" (*Jornal do Recife* – PE, 1898, eds. 110, 117) mas, durante sua existência, o instituto não se tornou um espaço para a elaboração de pesquisas bacteriológicas, apenas reproduziu a técnica de fabricação da vacina antirrábica e realizou a sua aplicação.

Em 1923, o instituto passou a ser dirigido pela Santa Casa de Misericórdia e mudou para a Rua das Marrecas, nº 11 (Figura 4.11). As novas instalações foram muito criticadas pelos jornais da época, definidas como uma "casa velha, acanhada, sem comodidade, passível de reparos e transformações" (*O Brasil* – RJ, 1923, ed.483). Havia também críticas ao atendimento e falava-se que a instituição estava em decadência. Questionava-se também por que a produção da vacina não era feita no Instituto Manguinhos, que já era responsável pela produção de outras vacinas. Notícias extraídas dos jornais da época mostravam que o instituto estava lotado, com uma média de oitenta atendimentos diários e que a cidade "estava invadida por malta de cães vadios e atacados de raiva" (*O Social* – RJ, 1923, ed.339; *Correio da Manhã* – RJ, 1923, eds. 8.949, 8.950; 1924, eds. 9.232, 9.485). Nascimento (1924) faz comunicação sobre a raiva na cidade e ressalta: "está tomando notável incremento com cinco casos registrados até junho (1924), contra quatro em todo ano passado, e alarmante número de feridos", solicitando a realização de campanha contra os cães vagabundos e desprovidos de mordaça.

Em 1926, o instituto já não recebia subvenção da prefeitura e o auxílio do governo federal vinha por intermédio das loterias nacionais (*O Brasil* – RJ, 1926, ed.1.600). O município estabeleceu que a partir de 1 de janeiro de 1927 "só poderão ser matriculados na prefeitura, os cães vacinados no Instituto Pasteur". A matrícula era obrigatória e o valor pago pelos proprietários

Figura 4.11 – Fachada do prédio da Rua das Marrecas, nº 11, centro, RJ. Segundo endereço do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro

Fonte: *Diário de Notícias* (RJ), 1930, ed.22

pela vacina era revertido em benefício do instituto (*O Brasil* – RJ, 1926, ed.1.600; *Correio da Manhã* – RJ, 1924, ed.9.720).

Em 1934, a diretoria da Santa Casa iniciou negociações com a prefeitura do Rio de Janeiro para passagem do Instituto Pasteur para o governo municipal (*A Federação* – RS, 1934, ed.257). A municipalidade anunciou que pretendia descentralizar o serviço de atendimento antirrábico e instalar postos de vacinação antirrábica nos doze centros de saúde da cidade justificando que:

> [...] com a vacinação praticada em um só ponto da cidade, como tem sido feito até agora no Instituto Pasteur, o tratamento de pessoas moradoras em ruas distantes torna-se retardado, o que tem concorrido para a ineficácia das injeções. (*O Brazil-Médico*, 1936, ed.22)

O ano de 1936 não foi um bom ano para o Instituto Pasteur do Rio de Janeiro. Três casos de morte por hidrofobia, em crianças que receberam tratamento completo, colocaram em dúvida a validade do tratamento e a confiança no instituto. O secretário da saúde determinou a análise das vacinas produzidas no instituto pelo Instituto Manguinhos. O diretor do Instituto, Octávio Veiga, declarou ao *Diário Carioca* (RJ), 1936 (ed.2.351), que, em 30 mil tratados, o instituto não registrou nenhuma falha de tratamento e que ele não era infalível, "pode falhar em organismos sem a vitalidade para reagir como tuberculosos, sifilíticos e alcoólatras".

Em 1938, o instituto completou 50 anos de atividades, com 54.430 pessoas tratadas e 76 mortes (0,13%), porcentagem inferior à obtida pelo Instituto Pasteur de Paris, que em 50 anos tratou 51.893 pessoas com 151 mortes (0,29%). Em 1930, o instituto foi o primeiro no Brasil a usar a vacina Fermi modificada, na qual o fenol era adicionado às emulsões antigênicas do sistema nervoso de coelhos inoculados com o vírus da raiva, por isso eram chamadas de vacinas fenicadas (tópico 2.1). A vacina Fermi modificada apresentou resultados melhores em relação aos acidentes neuroparalíticos provocados pela vacina de Pasteur (*O Brazil-Médico*, 1938, ed.11).

Em 1939, a prefeitura fez uma reforma administrativa na Secretaria Geral de Saúde e Assistência, pela qual o Instituto Pasteur foi extinto e suas atividades passaram a fazer parte do serviço antirrábico da secretaria. O médico Octávio Veiga, diretor do instituto, foi mantido como chefe do serviço antirrábico (*Diário Carioca* – RJ, 1939, ed.3.249), porém a população e a imprensa continuaram a usar a denominação Instituto Pasteur nos anos que se seguiram.

Em 1949, os dados do instituto mostravam que 600 pessoas estavam ameaçadas de hidrofobia, uma vez que existiam no Rio de Janeiro 400 mil animais não imunizados (*Diário da Tarde* – PR, 1949, ed.16.878). Segundo o mesmo jornal, em 1955 (ed.19.880), a situação não havia mudado, a cidade vivia uma situação alarmante no que se referia à raiva: "dos 400 mil cães vadios que perambulam pela cidade, apenas 30 mil haviam sido vacinados,

1.500 pessoas haviam sido mordidas só no mês de dezembro, 100 pessoas eram vacinadas por dia no IP e 560 pessoas foram tratadas em dezembro, 280 delas eram crianças menores de nove anos". O relato do jornal é confirmado pelo relatório das atividades do instituto apresentado por Coelho, Alves Filho e Moreira (1958), detalhado a seguir.

O relatório do instituto para o período de 1950 a 1956 (Coelho; Alves Filho; Moreira, 1958) mostrou um número muito alto de agressões e tratamentos anuais. Das 83.109 pessoas que procuraram atendimento no período, 41.918 pessoas receberam tratamento e 41.341 foram instruídas a aguardar, sem tratamento, a observação por 15 dias do animal agressor, que estava aparentemente sadio. Entre os tratados, a maioria sofreu agressão por cão (88,6%); entretanto, chama a atenção que o relatório tenha apresentado 223 casos de pessoas vítimas de agressão por macacos e quatro casos por morcegos (Tabela 4.2).

Os dados do relatório de Coelho, Alves Filho e Moreira (1958) mostraram também que 75,4% das pessoas iniciaram tratamento em até 4 dias após a agressão e 0,8% procuraram atendimento só 21 dias após a agressão, o que demostra que as pessoas estavam cientes da necessidade de iniciar o tratamento no menor prazo e que o tempo decorrido implicava em maior risco de contrair a doença, assim como da importância de concluir o tratamento regular (20 injeções), como se observa pelo baixo número de abandonos. A mortalidade no período foi de 0,028%, 6 por abandono de tratamento e 8 por insucesso do tratamento, totalizando 14 (Tabela 4.2). O relatório, embora bem detalhado, não especifica qual o animal agressor envolvido nos 14 óbitos.

Do relatório ainda se extrai a informação de que em apenas 6.821 (16,3%) dos 41.918 casos em que as pessoas receberam tratamento para raiva, a doença foi confirmada no animal agressor, por diagnóstico laboratorial.

A vacina usada no instituto desde 1930 era a Fermi modificada e, no período analisado no relatório, apenas um caso de reação neurológica foi registrado em 1954, em um menino de 7 anos que, a partir da nona injeção (dose), apresentou quadro de mielite aguda, resultando em tetraplegia.

O número de tratamentos anuais exigia a produção de quantidades altíssimas de vacina pelo instituto; no período do relatório, essa produção foi de 291 mil litros em 1953, ano de menor produção, para 434 mil litros em 1954, ano de maior produção.

Tabela 4.2 – Número de pessoas que receberam tratamento antirrábico, segundo animal agressor e mortalidade, Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 1950 a 1956.

Ano	Tratados	Cães	Gatos	Macaco	Morcegos	Óbito abandono	Óbito insucesso	Mortalidade
1950	6.553	5.830	567	28	0	2	2	0,03%
1951	5.622	4.904	527	33	2	1	2	0,04%
1952	5.570	4.886	460	33	1	0	1	0,02%
1953	6.351	5.704	434	33	0	0	0	0
1954	6.139	5.430	496	23	0	0	0	0
1955	6.708	5.992	500	44	1	2	1	0,01%
1956	4.825	4.248	374	29	0	1	2	0,04%
Total	**41.768**	**36.994**	**3.358**	**223**	**4**	**6**	**8**	**0,02%**

Obs: A diferença numérica entre a soma das colunas cães, gatos, macacos e morcegos para a coluna do número total de tratamentos se refere a mordeduras infligidas por ratos e outros mamíferos não discriminados no relatório de Coelho, Alves Filho e Moreira (1958) e não listados nesta tabela.

Em 1958, o instituto atendeu 11.266 pessoas que compareceram para consulta, das quais 4.740 receberam tratamento antirrábico. Na década de 1960, o instituto atendia na Rua Juan Pablo Duarte, nº 11 (Ferreira, 1960).

Recife (PE)

A Assembleia Legislativa Provincial de Pernambuco destinou recurso financeiro no orçamento de 1889 para a fundação de uma seção anexa ao Laboratório Químico Municipal, visando o atendimento das pessoas sob risco de hidrofobia. A verba também era destinada ao envio de um dos médicos do laboratório para estudar no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro. O intento não se realizou naquele ano e o recurso foi destinado para o mesmo fim no ano seguinte. Entretanto, em 1893, ainda havia discussão na Assembleia sobre os recursos, sobre o local para a instalação do instituto e sobre a necessidade ou não de um instituto na Região Nordeste do país (*Jornal do Recife* – PE, 1889, eds. 64 e 100; 1893, eds. 101, 108 e 109).

Em 1895, novamente foi destinada verba para capacitação de um médico, para edificação de um local, compra de móveis e equipamentos para o instituto. A Lei n.136, de 3 de julho de 1896, autorizava o médico Rodolpho Galvão a fazer os estudos no Instituto Pasteur de Paris, para a fundação de um Laboratório de Bacteriologia destinado à produção de soro antidiftérico e antirrábico (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PE), 1896, ed.1). No mesmo ano, o terreno pertencente ao Banco União e ao Dr. Ramos de Azevedo foi desapropriado a fim de ali se construir o instituto que se chamaria Instituto Pasteur e Roux (*Jornal do Recife* – PE, 1895, ed.189; 1896, ed.57).

Em 31 de janeiro de 1899, foi fundado o Instituto Pasteur de Pernambuco, o segundo do Brasil, localizado no andar térreo da Rua do Hospício, nº 3, na capital, Recife (Figura 4.12).

O atendimento era gratuito, o instituto pertencia à Santa Casa da Misericórdia da cidade e foi criado na época em que o Comendador Albino José da Silva era provedor da instituição. Inicialmente dirigido pelo médico Rodolpho Galvão, formado pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, substituído por seu auxiliar Octavio de Freitas em 1901, também médico, que permaneceu 30 anos na direção da instituição (Teixeira, 1995; *Almanach de Pernambuco*, 1901, ed.04).

Figura 4.12 – Fachada do Instituto Pasteur do Recife (PE), que atendia no andar térreo

Fonte: Gouveia (2017)

O instituto iniciou efetivamente seus trabalhos em 16 de fevereiro, quando se apresentou a primeira pessoa mordida para tratamento. Rodolpho Galvão apresentou relatório dos primeiros quinze meses de funcionamento do Instituto à Santa Casa de Misericórdia. Até 30 de junho de 1900, 101 pessoas foram tratadas entre as 111 que procuraram atendimento, e 89 concluíram o tratamento sem registro de mortalidade. Entre as 12 pessoas que não completaram o tratamento, 4 o fizeram porque o animal mordedor permanecia vivo e sem sintomas e 8 pessoas abandonaram o tratamento. Os cães causaram 82 das 101 agressões, os gatos, 18, e houve uma causada por humano. A maioria das vítimas eram do sexo masculino (72). Entre os tratados, havia pessoas procedentes de Paraíba, Bahia, Ceará e Alagoas. Entre os que concluíram tratamento, em 32 casos não havia dúvida da raiva no animal mordedor, em 38 casos a confirmação de raiva foi feita sob observação clínica do animal mordedor ou autópsia do mesmo (Freire, 1900; *Jornal do Recife* – PE, 1900, ed.168).

Nos anos de 1899, 1900 e 1901 foram atendidas 81, 41 e 201 pessoas, respectivamente; 70% dos pacientes eram homens. O aumento do número de atendimentos em 1901 reflete os relatos frequentes nos jornais da cidade, da ocorrência de agressões de animais com raiva às pessoas, assim como o relato, pouco frequente, de recusa de tratamento (*Jornal do Recife* – PE, 1901, ed.290; 1905, ed. 263).

Em 1903, ocorreu o primeiro insucesso no tratamento da raiva no instituto. Uma criança de 9 anos, levada ao instituto três dias após as mordidas, que recebeu o tratamento de 16 dias, como era realizado no posto antirrábico. Após dois meses, foi notificado que a criança estava com os sintomas da hidrofobia (*A Província* – PE, 1903, ed.151).

Em dez anos de atendimento, foram tratadas 1.487 pessoas, 4 tratamentos (0,27%) não tiveram êxito, representando 2,7 óbitos para cada mil tratados (*Almanach de Pernambuco*, 1910, ed.12; Gouveia, 2017).

O instituto teve grande importância para as regiões Norte e Nordeste do país por ser o único local que oferecia tratamento antirrábico nessas regiões, até a inauguração do IP do Pará em 1917. No primeiro relatório, em 1900, já se registravam pessoas vindas da Paraíba, Bahia, Ceará e Alagoas (*Jornal do Recife* – PE, 1900, ed.168). Nos anos seguintes, o instituto atendeu também pessoas oriundas dos estados do Amazonas, Pará, Maranhão, Sergipe, Rio Grande do Norte, Goiás e Rio Grande do Sul (*Almanach de Pernambuco*, 1910, ed.12; *A Província* – PE, 1910, ed.194; 1911, ed.27; 1918, eds. 22, 61).

O espaço do instituto teve ainda outros usos. O Dr. Octavio de Freitas, o diretor, realizava a vacinação contra a peste (vacina de Terni). O local se tornou também o escolhido para as reuniões da Liga Contra a Tuberculose, da Santa Casa, da União Farmacêutica de Pernambuco e da Sociedade de Medicina de Pernambuco, e local para realização de quermesses visando arrecadar fundos para essas instituições (*A Província* – PE, 1902, eds. 95- 97, 99-102; 1903, ed.148).

O relatório da provedoria da Santa Casa de junho de 1916 acusava enorme déficit, o que a tornava sempre dependente de subvenção governamental e doações de particulares. Em 1924, a Santa Casa, sem recursos para empreender as grandes reformas que se faziam inadiáveis nos diversos estabelecimentos de serviços de assistência pública que mantinha, firmou acordo com o governo do estado, passando o instituto a integrar o Departamento de Saúde e Assistência do governo do estado de Pernambuco, regulamentado pela Lei n.1.639, de 1924 (BNDigital, Mensagens do governador de PE à Assembleia, 1917, ed.1; 1918, ed.1; 1925, ed.1; *Jornal do Recife* – PE, 1924, eds. 114 e 120).

Octávio de Freitas publicou, no *Jornal de Medicina de Pernambuco*, em 1931, a história da vida do Instituto Pasteur de Pernambuco no período de 1899 a 1931; porém, apesar dos esforços, esse artigo não foi localizado.

Em 1931, com o estado de Pernambuco sob intervenção federal, o Instituto Pasteur e o Instituto Vacinogênico passaram para a administração federal "até que fossem reorganizados os serviços do Departamento de Saúde e Assistência" (*Jornal do Recife* – PE, 1931, ed.13).

Entre 1931 e 1933, o *Jornal do Recife* publicou, de forma descontinuada, o movimento da Santa Casa de Misericórdia da capital, com o atendimento feito no Instituto Pasteur, com mais de 100 pessoas atendidas a cada ano. A partir de 1934, não há mais citação ao instituto (*Jornal do Recife* – PE, 1931, eds. 97, 108, 113, 126, 142, 169, 200, 223, 228, 241, 247 e 265; 1932, eds. 21, 139, 224 e 257; 1933, eds. 8, 14, 26, 32, 80, 89, 96 e 140).

Juiz de Fora, Uberaba e Varginha (MG)

Juiz de Fora

No período que antecedeu a criação do Instituto Pasteur de Juiz de Fora, os jornais da cidade e do estado noticiavam com frequência casos de vítimas de mordidas de animais suspeitos de raiva, que tinham que ser encaminhados ao Instituto Pasteur do Rio de Janeiro ou de São Paulo, com recursos próprios ou com recursos dos governos municipais ou estaduais, recursos nem sempre disponíveis (*O Pharol* – MG, 1889, ed.237; 1900, ed.41; 1901, ed.129; 1902, eds. 226 e 418; 1903, eds. 481 e 606; 1905, eds. 72 e 204; 1906, eds. 106, 153 e 199; 1907, eds. 210, 262; BNDigital, Orgam Oficial dos Poderes do Estado de Minas Gerais, 1893, ed.95).

A criação do Instituto Pasteur de Juiz de Fora se deu principalmente pela ação do médico Eduardo de Menezes, que havia estagiado no Instituto Pasteur de Paris e que foi seu primeiro diretor (Fonseca, 2017). Economicamente, a criação do Instituto se deveu ao Coronel João Evangelista da Silva Gomes, patrono e principal cooperador da Liga Mineira contra a Tuberculose. João Evangelista concordou em fazer donativo para compra do prédio anexo ao dispensário da Liga para a criação do Instituto Pasteur, com a condição de que este ficasse sob a direção da Liga (*O Pharol* – MG, 1908, eds. 196 e 292).

Em agosto de 1908, partiu para São Paulo e Rio de Janeiro o delegado da Higiene de Juiz de Fora, Dr. Almada Horta, a fim de conhecer os métodos profiláticos para tratamento da raiva, com vistas à criação do IP de Juiz de Fora (*O Pharol* – MG, 1908, eds. 210 e 239).

Em fevereiro de 1909, o Dr. Eduardo de Menezes comunicou que o instituto, instalado na Av. dos Andradas, esquina com a Av. Rio Branco, estava apto a realizar o tratamento antirrábico (Figura 4.13). O primeiro tratamento foi feito em 25 de fevereiro, em uma menina de 3 anos e meio, mordida na face e no lábio por um cão raivoso. A inauguração oficial seria em setembro (*O Pharol* – MG, 1909, eds. 30, 70, 225).

Figura 4.13 – Fachada do Instituto Pasteur de Juiz de Fora (MG)

Fonte: Maria do Resguardo, blog

O regulamento da criação do instituto previa que o tratamento seria gratuito aos governos que subvencionassem ou auxiliassem o instituto. As verbas estaduais para sua manutenção eram provenientes do Estado (leis orçamentárias nº 682/1916, nº 841/1922, nº 1.102/1929, nº 1.231/1930, Decreto-lei nº 9.815/1931, entre outras) que estabeleciam créditos ao instituto (MG, Assembleia Legislativa; *O Pharol* – MG, 1908, ed.196; *Folha Mineira* – MG, 1958, ed.2.769).

A Liga Mineira contra a Tuberculose e seus anexos, o Instituto Vacinogênico e o Pasteur, foram muito bem administrados, motivo de orgulho para a população da cidade, e prestaram relevantes serviços à população mineira, em especial à população pobre. Buscavam tratamento no instituto pessoas de todas as cidades da região. No início de suas atividades, o afluxo foi pequeno. Em 1911, até setembro, registrou-se que apenas 25 pessoas tinham recebido tratamento; porém, aos poucos, o instituto se firmou como referência na região. A média de atendimentos aumentou para 6,25 ao mês em 1912,

depois para 9,1 ao mês em 1913, atingindo 12 atendimentos ao mês em 1914 (*O Pharol* – MG, 1911, ed.230; 1913, ed.257; 1914, ed.226).

Em 1913, o instituto deu início à ampliação do seu espaço físico e cobrava do governo estadual um estabelecimento anexo, para que os pobres pudessem ter abrigo durante todo o tratamento, pois muitas pessoas voltavam para suas cidades, sem obtê-lo, por não terem local para permanecerem durante o período de tratamento. Desde sua inauguração até setembro de 1914, o IP atendeu 376 pessoas, sem incidentes. Até dezembro de 1917, o instituto havia atendido 910 pessoas e, em maio de 1918, o instituto havia realizado 1.040 tratamentos (*O Pharol* – MG, 1913, ed.35; 1914, eds. 17, 226; 1917, ed. 172; 1918, ed.180).

Em 1917, o instituto iniciou um período de poucos recursos e dificuldades de manutenção por causa da falta de repasse das subvenções municipal, estadual e federal. Essa situação se prolongou nos anos seguintes (1918 e 1919), com repetidas cobranças das subvenções devidas. Aparentemente, o instituto sobreviveu nesse período de donativos do setor privado (*O Pharol* – MG, 1917, ed.172; 1919, eds. 190 e 239).

A população da capital e arredores recebia tratamento na filial de Manguinhos, em Belo Horizonte (Instituto Ezequiel Dias), com quem o governo estadual mantinha contrato para fornecimento de vacinas e soro. A população sem recursos era enviada para tratamento em Juiz de Fora (BNDigital, Mensagens do governador de Minas Gerais à Assembleia, 1916, ed.1; 1917, ed.1). O jornal *Diário da Manhã* (ES), de 1932 (ed. 3.077), publicou comunicado da Diretoria Geral de Informações, Estatística e Divulgação do Ministério da Educação e Saúde Pública (neste período, o estado estava sob intervenção federal), no qual o Instituto Pasteur de Juiz de Fora consta como instituto oficial do estado para tratamento da raiva e o Instituto Ezequiel Dias consta como serviço antirrábico da capital, além de serviços particulares.

Em 1928, 476 pessoas receberam passagens para Juiz de Fora e estadia durante todo o tratamento (BNDigital, Relatório dos Presidentes de Estado do Brasil – MG, 1928, ed.1).

A Lei nº 841, de 1922, no artigo 8, autorizava "a criar na capital do estado o serviço de assistência pública inclusive a instalação de um Instituto Pasteur" (Minas Gerais, Lei nº 841, out. 1922). Entretanto, não foi encontrada nenhuma evidência de que a instalação tenha se concretizado.

Segundo o relatório de 1935, do diretor de Saúde Pública de Minas Gerais, 2.466 pessoas receberam tratamento antirrábico em Minas Gerais no período de 1931 a 1935. Das 944 pessoas mordidas em 1935, o cão foi responsável por 827, e o gato por 66 (*O Brazil-Médico*, 1937, ed.26).

Em 1953, o jornal *Folha Mineira* (ed.1.816) relatou as más condições do instituto: "parece um museu, os aparelhos são os mesmos usados pelo fundador há 50 anos atrás" e criticou a falta de assistência dos poderes públicos com aquele estabelecimento.

O instituto foi demolido em 1965 e, em seu lugar, foi construído o Palácio da Saúde. A placa de fundação do Instituto Pasteur foi removida para o Museu Mariano Procópio, ainda em atividade na cidade.

Uberaba

O Instituto Pasteur de Uberaba foi criado por iniciativa do médico Santos Ferreira Gabarra, diplomado pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1928, e em Farmácia na Escola de Farmácia e Odontologia local. Gabarra estabeleceu na cidade, junto ao consultório, um Laboratório Químico-Bacteriológico. Ao laboratório, instalado à rua Manuel Borges, nº 14, em sociedade com o químico e bacteriologista Fritz Marx, acrescentou o Instituto Pasteur de Uberaba em agosto de 1932. Em 1940, Gabarra se transferiu para o Rio de Janeiro e o Instituto ficou sob a responsabilidade do médico e odontólogo José Furtado Nunes Junior (Bilharinho, 2019; Guilherme, 2016; *A Tribuna* – MG, 1933, ed.739; *O Triangulo* – MG, 1941, ed.616; *Lavoura e Comércio* – MG, 1944, ed.10.408).

Embora recebesse subvenção da prefeitura de Uberaba pelos atendimentos efetuados às pessoas com guia da prefeitura, sempre teve um perfil de estabelecimento privado: o tratamento era cobrado e anunciado frequentemente nos jornais da região, eventualmente oferecendo descontos. O instituto não publicava estatística dos seus atendimentos e resultados (*Lavoura e Comércio* – MG, 1934, eds. 6.087, 6.091 e 6.263; 1935, ed.6.862; 1936, ed.7.255; 1938, ed.7.946; 1943, ed.10.332; 1944, ed.10.559; 1955, ed.13.787; 1957, ed.14.503). Para o jornal *Lavoura e Comércio* (MG), de 1949 (ed.14.809), o seu diretor José Furtado afirmou que "em todos os anos de sua existência o instituto atendeu milhares de pessoas e não registrou um só caso de falha no tratamento".

Varginha

Pouca informação foi encontrada sobre esse instituto anexo ao Hospital Regional do Sul de Minas. O Hospital, situado à Rua Rui Barbosa, organizou um serviço de tratamento e profilaxia antirrábica denominado "Instituto Pasteur de Varginha", sob a chefia do médico Aguinaldo Rezende e tendo como assistente o também médico José Vilhena. O instituto, além da aplicação de vacinas em pessoas vítimas de agressão por animais, também fazia o diagnóstico da doença em animais. Em 1932, o instituto fez tratamento antirrábico em 164 pessoas e diagnosticou raiva em 89 de 115 cães suspeitos, em 15 gatos de 19 gatos suspeitos e em 13 outros animais não discriminados (*Nação Brasileira* – RJ, 1933, ed.119).

Porto Alegre (RS)

Os jornais do Rio Grande do Sul do início do século anunciavam a presença de "vários cães atacados de hidrofobia" e grande número de vítimas de agressões, infligidas por esses animais, encaminhadas ao Instituto Pasteur do Rio de Janeiro em busca de tratamento. Em 1904, o jornal *A Federação* (RS), ed.121, relatou "mais de 200 cães mortos diariamente pela Intendência de Porto Alegre como forma de controle da hidrofobia". O governo estadual oferecia passagens e estadia para as vítimas e, no caso de menores de idade, para um acompanhante (*Correio do Município* – RS, 1909, eds. 779, 781; *A Federação* – RS, 1905, ed.59; 1906, ed.234; 1907, ed.281; 1908, eds. 03, 71, 73, 88, 179, 229 e 243; 1909, ed.228; 1910, eds. 39, 137, 144, 146, 167 e 177).

O governo estadual justificava a criação de um Instituto Pasteur apresentando como argumentos: "tendo visto que se avolumava de dia a dia o número de pessoas mordidas que seguiam para o Rio de Janeiro afim de ali se submeterem ao tratamento recomendado e não estando o Rio Grande do Sul aparelhado para combater esse mal terrível... e na situação em que se via o governo do estado não podendo socorrer diretamente os infelizes que solicitavam sua assistência". Em 29 de maio de 1910, o governo estadual concedeu auxílio para um profissional da Faculdade de Medicina e Farmácia ir a São Paulo, Rio de Janeiro e Buenos Aires para estudar as instalações dos Institutos Pasteur, a fim de fundar na capital Porto Alegre um estabelecimento congênere (*A Federação*- RS, 1910, ed.218; *O Republicano*

– RS, 1910, ed.267; BNDigital, Mensagens do governador (RS) à Assembleia, 1910, ed.1).

Em 1 de setembro de 1910, foi fundado o Instituto Pasteur de Porto Alegre por iniciativa dos médicos Eduardo Sarmento Leite da Fonseca, Raymundo Gonçalves Vianna e do diretor da Faculdade de Medicina e Farmácia de Porto Alegre, que havia sido inaugurada em 1898, Olympio Olinto Oliveira. Os três eram diretores clínicos na Santa Casa de Misericórdia da cidade. Raymundo Vianna foi o primeiro diretor do instituto, e João Dias Campos, o vice-diretor. O instituto recebia subvenção do estado, mediante contrato com a faculdade (Vianna; Campos, 1911; *A Federação* – RS, 1910, eds. 248, 269). Em 1912, foi estabelecida uma taxa adicional de 10% sobre todos os impostos municipais para auxílio a várias entidades que realizavam trabalho assistencial, entre elas o Instituto Pasteur. Essa taxa perdurou por muitos anos (*A Federação* – RS, 1912, ed.273; 1916, ed.257; 1921, eds. 1, 263; 1923, ed.300). Em 1913, o instituto passou a receber subvenção federal (BNDigital, Mensagens do governador (RS) à Assembleia, 1913, ed.1; 1919, ed.1; 1922, ed.1; *A Federação* – RS, 1913, ed.1; *Almanak Laemmert* – RJ, 1911, ed.B0068; 1921, ed.D0077-78).

O instituto foi instalado no edifício da Sociedade de Beneficência Porto Alegrense, com a qual a faculdade celebrou contrato de arrendamento por três anos, sito à Praça Dom Feliciano, nº 6, no Centro Histórico, em frente à Santa Casa de Misericórdia, para tratamento gratuito às vítimas de animais hidrofóbicos (Teixeira, 1995; Mosca, 2011; Vianna; Campos, 1911; *Correio do Município* – RS, 1910, ed.53; *A Federação* – RS, 1910, ed.204).

Até 31 de agosto de 1911, o instituto havia tratado 280 pessoas, a maioria delas menores de 15 anos (161) e mordidas por cães (153). O registro de uma morte, em uma pessoa que recebeu ferimentos múltiplos (13) nas extremidades do corpo (antebraço, mão e dedos) e que procurou tratamento após 17 dias das mordeduras, quando já apresentava sintomas de entorpecimento dos membros superiores, foi considerada como insucesso aparente. Assim como o Instituto Pasteur de São Paulo, o de Porto Alegre usava cartões-postais como forma de receber notícias das pessoas que concluíam o tratamento. Cada pessoa recebia três cartões selados para serem encaminhados ao final do primeiro, segundo e terceiro mês após a conclusão do tratamento. Ao final do primeiro ano, dos 708 cartões entregues, 468 retornaram com notícias dos pacientes. O instituto também realizou a observação, por 10 a 15

dias, de 24 animais suspeitos da doença, dos quais 4 cães e 2 gatos foram devolvidos aos donos ao final do período de observação por não apresentarem nenhum sintoma; 3 cães e 1 gato morreram com sintomas da doença; 3 cães foram positivos no exame histológico e os animais restantes foram negativos (Vianna; Campos, 1911).

Até 31 de agosto do ano seguinte, mais 347 pessoas haviam sido tratadas e, como no período anterior, a maioria eram crianças de até 15 anos (178), com 2 mortes registradas, perfazendo 3 em 627 tratamentos, resultando em uma mortalidade de 0,48%. No terceiro e quarto anos de sua existência, ainda sob a direção dos médicos Gonçalves Vianna e Dias Campos, o instituto atendeu 446 e 519 pessoas, respectivamente, totalizando 1.592 pessoas tratadas, com 4 mortes registradas, uma mortalidade de 0,25%. No quinto ano, 469 pessoas foram atendidas e nenhuma morte foi registrada. O número acumulado de pessoas tratadas no instituto, até o sexto ano, foi de 2.513. Os cães representaram 99,2% dos casos de mordedura e a mortalidade foi de 0,13% (*Cidade de Caxias* – RS, 1911, ed.18; *A Federação* – RS, 1911, ed.269; 1912, ed.281; 1914, eds. 272, 296; 1915, ed.272; BNDigital, Mensagens do governador (RS) à Assembleia, 1912, ed.1; 1917, ed.1; 1921, ed.1).

As mortes registradas por raiva, em pacientes tratados, não eram consideradas insucesso do tratamento e eram justificadas pela gravidade dos ferimentos e principalmente pela procura tardia de tratamento. No Quadro 4.3, são apresentados os dados dos tratamentos realizados entre setembro de 1910 e dezembro de 1923, com um número sempre crescente a cada ano. O instituto realizou mais de oito mil tratamentos com uma mortalidade máxima de 0,66%.

Não foram localizados os registros de atendimentos para 1924 e 1926. Em 1925, foram atendidas 1.137 pessoas. Em 1927, há o registro de 695 pessoas atendidas e a somatória de 17.774 pessoas em 17 anos e 4 meses (31 de dezembro de 1927) de existência do Instituto, e mortalidade de 0,05%. Em 1928 e 1929, 757 e 1.063 pessoas procuraram atendimento no instituto, respectivamente (BNDigital, Mensagens do governador (RS) à Assembleia, 1925, ed.1; 1928, ed.1; 1930, ed.1; *A Federação* – RS, 1925, ed.220; 1927, ed.239; 1928, ed.220; 1929, ed.229).

No ano de 1925, foi localizado o registro de um serviço antirrábico na cidade de Pelotas, realizado pelo Instituto de Higiene da cidade. Esse instituto atendeu 25 pessoas em 1925 e 180 em 1929 (BNDigital, Mensagens

Quadro 4.3 – Número de atendimentos para raiva e mortalidade acumulada no período de 1 de setembro de 1910 a 31 de dezembro de 1923, Instituto Pasteur de Porto Alegre, RS, Brasil.

Ano	Número de atendimentos	Mortalidade acumulada %	Atendimentos acumulados
1911	280	0,36	280
1912	347	0,47	627
1913	446	0,27	1.073
1914	519	0,25	1.592
1915	469	0,19	2.061
1916	452	0,15	2.513
1917	485	0,13	2.998
1918	701	0,10	3.699
1919	748	0,09	4.447
1920	756	0,08	5.203
1921	785	0,66	5.988
1922	832	0,07	6.820
1923	1.239	0,06	8.059

Fonte: *A Federaç–o* – RS (1924, ed.244).

do governador (RS) à Assembleia, 1925, ed.1; 1930, ed.1; *A Federação* – RS, 1925, ed.220).

O jornal *Estado do Rio Grande*, de 1930, na edição 194, noticiou a visita do governador do estado ao instituto e sua promessa de mudança do instituto para outro endereço. Segundo o jornal, "o prédio onde se encontra o instituto está quase em ruínas causando péssima impressão e que o instituto de indiscutível utilidade pública tem exercido sua função com auxílios diminutos".

Em 1932, com o estado sob intervenção federal, ocorreu a federalização da faculdade e o instituto ficou a cargo do governo estadual.

Biguaçu, Florianópolis e Joinville (SC)

Em 1910, o estado de Santa Catarina enviava as vítimas de mordidas de animais raivosos para tratamento no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, o que implicava em custos para o estado. Sobre essa situação, o governador declarou em mensagem à Assembleia:

> [...] foi avultado o número de pessoas a quem o estado concedeu passagens para o Rio de Janeiro nestes últimos tempos a fim de serem submetidas ao tratamento do Instituto Pasteur, em consequência de mordeduras de cães hidrófobos... impõe-se como necessidade inadiável a criação, nesta capital, de um Instituto para vacinação antirrábica... a ocasião é a mais oportuna pela presença aqui do Professor Parreiras Horta (do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro) que facilitará a realização da ideia. (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1910, ed.1; 1911, ed.1)

Parreiras Horta estava em Santa Catarina para estudar uma epidemia de grandes proporções, que vitimava animais de produção nos municípios de Biguaçu, São José e Palhoças e que já durava três anos. A epidemia havia atingido a Argentina, o Uruguai, o Paraguai e o Chaco Boliviano e ameaçava se alastrar por outras áreas de pecuária no Brasil. Antes dele, Antônio Carini (1911), na época diretor do Instituto Pasteur de São Paulo, já havia estado na região e identificado a epidemia como raiva, conforme descrito no tópico 3.2.3.1 (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1911, ed.1; 1912, ed.20).

Nesse contexto, foi montado, em 1912, pelo Ministério da Agricultura, um laboratório especial, no distrito de Biguaçu, para produção e distribuição da vacina antirrábica durante a epidemia. Este laboratório foi chamado de Instituto Pasteur nos relatórios do governo estadual (BNDigital, Relatório do Ministério da Agricultura, 1912, ed.1). O laboratório, a cargo do médico José Bonifácio Cunha, era um anexo da Inspetoria Veterinária, também dirigida por ele. Em 1912, a epidemia de raiva animal, iniciada em 1906, havia se alastrado para a capital, Florianópolis, e as cidades de Tijucas, Porto Belo, Camboriú, Itajaí e Brusque. No ano da criação do laboratório, 4.344 bovinos, equinos e ovinos foram vacinados. Em seis meses, de abril a novembro de 1913, 1.041 animais (bovinos, equinos e muares) morreram de raiva. Nesse mesmo período, 6.167 cães foram sacrificados. Em 1915, a epidemia ainda causava prejuízos nos municípios de Paraty, São Francisco e Blumenau (Horta, 1911; Teixeira, 1995; BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1911, ed.1; 1912, ed.20).

Desde o início de suas atividades, em julho de 1911, a demanda do instituto para tratamento humano foi pequena. Trinta e seis pessoas foram submetidas a tratamento naquele ano, 26 em 1912, 16 em 1913, 7 em 1914 e

nenhum em 1915 e 1917. Fato explicado pela diminuição da epizootia entre cães, bovinos e equinos: "as poucas pessoas mordidas provinham de municípios onde ainda reina a epizootia". Da sua criação até agosto de 1921, 90 pessoas haviam recebido tratamento, sem registro de mortalidade (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1912, eds. 1 e 20; 1914, ed.1; 1916, ed.1).

Este instituto, assim como os outros Institutos Pasteur, também sofria com a falta de verbas. Segundo o governador, os recursos federais para manutenção do Instituto "eram tão reduzidos que quase fica impossibilitado de preencher seus elevados fins, o governo do estado teve de prestar auxílio pecuniário ao Instituto para que não suspendesse os seus serviços" (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1916, ed.1).

Outro Instituto Pasteur foi inaugurado em Santa Catarina, na capital, Florianópolis, em 1928. O médico Alfredo de Assis Gonçalves, diretor do Instituto Pasteur de Curitiba (PR), organizou o novo instituto, que foi dirigido pelo médico Carlos Correa, também responsável pela Diretoria de Higiene do Estado, ao qual o Instituto Pasteur era subordinado. O regulamento do instituto previa tratamento gratuito aos indivíduos reconhecidamente pobres e era feito sob pagamento daqueles que tivessem algum recurso (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1928, ed.1; 1929, ed.1; *O Estado de Florianópolis* – SC, 1928, eds. 4.271, 4.291).

Em março de 1929, para atender à zona norte do estado, montou-se uma filial do Instituto Pasteur na cidade de Joinville, dirigida pelo médico Norberto Bachmann, do Serviço de Higiene Municipal, com o objetivo de atender a população que se deslocava para o IP de Curitiba quando necessitava de atendimento. Entretanto, já em 1930, o jornal *O Estado* (Florianópolis-SC) noticiava que o instituto "estava desprovido de aparelhamento indispensável ao regular funcionamento e que o estado não contribuiu até hoje [dezembro de 1930] com um simples copo que fosse" (BNDigital, Mensagens do governador (SC) à Assembleia, 1929, ed.1; *O Estado* – Florianópolis/SC, 1929, ed.4.634; 1930, ed.5.176).

Uma nota de 1985, publicada no periódico *Blumenau em Cadernos*, trouxe na edição 6 a notícia de um concerto sinfônico em benefício do Instituto Pasteur de Joinville. Nenhuma outra informação foi encontrada sobre esse instituto.

Curitiba e Ponta Grossa (PR)

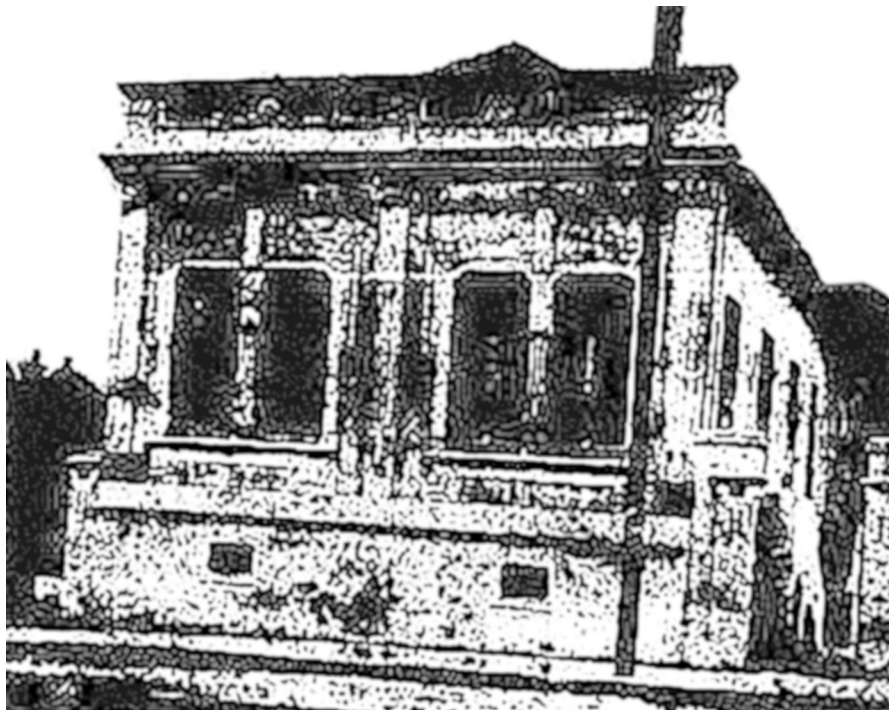
Curitiba

A criação de um Instituto Pasteur em Curitiba retornava às manchetes dos periódicos sempre que alguém era mordido por um animal suspeito de raiva e ia a São Paulo ou ao Rio de Janeiro à custa do poder público em busca de tratamento, ou quando o número de cães aumentava, trazendo uma sensação de insegurança e medo. Nesse contexto, a criação de um instituto na capital voltava a ser lembrada como uma instituição de necessidade inquestionável (*A República* – PR, 1890, ed.223; 1899, ed.135; 1900, ed.62; 1901, eds. 67 e 72; 1903, ed.25; 1910, ed.274; 1912, eds. 164, 205 e 271; *Diário da Tarde* – PR, 1899, eds. 61, 71; 1901, eds. 583, 773).

Em 1913, o médico Eduardo Leite Leal Ferreira, diretor da Higiene Municipal, foi enviado ao Instituto Pasteur de São Paulo com a instrução de estudar sua organização e a possibilidade de instalar em Curitiba um serviço congênere, "embora de feitio mais modesto". Em novembro de 1913, Leal Ferreira apresentou seu relatório ao prefeito Candido Ferreira de Abreu (*A República* – PR, 1913, ed.275).

O Instituto Pasteur de Curitiba foi criado em 10 de fevereiro de 1914, pela prefeitura municipal de Curitiba, instalado na Rua Ermelino de Leão, nº 20, esquina com a Rua Cruz Machado (Figura 4.14), tendo Leal Ferreira como diretor (*O Dia* – PR, 1923, ed.83). No seu início, a população ainda seguia de trem para tratamento em São Paulo ou Rio de Janeiro, mas, com o tempo, o instituto se firmou como referência no estado. Os quatro primeiros pacientes receberam atendimento no instituto antes mesmo da sua inauguração oficial. O número de atendimentos sempre foi expressivo durante sua longa existência e, no primeiro ano, cem pessoas receberam atendimento (*Diário da Tarde* – PR, 1914, eds. 4.584, 4.595, 4.741; 1915, eds. 5.004, 5.013, 5.016, 5.017).

Já em 1916, a prefeitura de Curitiba tinha dificuldades financeiras para manter o instituto e buscava acordo com o governo do estado a fim de transferi-lo para o estado (*Diário da Tarde* – PR, 1916, ed.5.358). Com a demora em fechar um acordo, a prefeitura autorizou que fosse feita uma concorrência a fim de arrendar os serviços a cargo do instituto. Em maio de 1916, o instituto foi arrendado ao seu diretor, o médico Leal Ferreira. Entretanto,

Figura 4.14 – Fachada do Instituto Pasteur de Curitiba (PR)

Fonte: *Diário da Tarde* (PR), 1934, ed.11.866

incidentes com pessoas de outras cidades que procuravam o tratamento, que se tornou pago, geraram críticas que resultaram em novo edital de arrendamento, ao fim do contrato vigente (*A República* – PR, 1916, eds. 64, 102; 1917, ed.08).

Em abril de 1917, foi publicado um novo edital de concorrência pública para o arrendamento como única forma de manter o instituto (Lei nº 479, de 26 de abril de 1917). Fazia parte do decreto, que autorizava o arrendamento do instituto, a obrigação, por parte do arrendatário, de tratar gratuitamente os doentes pobres que se apresentassem no estabelecimento com guia da prefeitura, do chefe de polícia ou do delegado. Por esse atendimento, o governo do estado faria repasses financeiros mensais ao instituto (*Diário da Tarde* – PR, 1917, ed.5.747; *A República* – PR, 1917, eds. 99 e 102).

O segundo edital de arrendamento foi cancelado com a justificativa de que o Instituto Pasteur devia ser mantido pelo governo do estado, porque seus serviços interessavam a toda a população do Paraná e não somente à de

Curitiba e considerando que os arrendatários só visavam lucro, apesar do recebimento de quantias avultadas repassadas pelo governo. Houve também reclamações publicadas na imprensa, tanto de funcionários municipais, quanto da população, de que o atendimento havia sido negado a pessoas pobres. A prefeitura resolveu, pelo Ato 166, de 30 de junho de 1917, anular a concorrência. O município manteve o instituto, com a subvenção concedida pelo governo do estado, como departamento da Higiene Municipal, até julho de 1917. A partir de então, o Decreto nº 127, de 18 de junho de 1918, declarou os serviços do Instituto Pasteur a cargo do governo do estado (Paraná, Decreto nº 127, jun. 1918; *A República* – PR, 1917, ed.156; 1918, ed.148; *Diário da Tarde* – PR, 1917, ed.5.749).

O governo estadual nomeou o médico Alfredo de Assis Gonçalves para dirigir o Instituto Pasteur, cargo no qual permaneceria por mais de 20 anos. Em 1940, o instituto estava em novo endereço, nos fundos do Hospital Oswaldo Cruz, na Rua 15, com salas mais espaçosas para os laboratórios (*O Dia* – PR, 1940, ed.5.059).

Enquanto foi um instituto municipal, desde a sua inauguração, em 1914, até junho de 1917, em três anos e cinco meses, o instituto tratou de 538 pessoas, sem registro de óbitos por raiva (*A República* – PR, 1917, ed.156).

Sob administração estadual, de 1917 a 1923, o instituto atendeu 2.117 pessoas, sem registro de óbitos. No período de 1917 a 1925, e 1917 a 1928, o número total de atendimentos foi de 3.081 e 5.110 pessoas, respectivamente, com um registro de óbito no ano de 1928, entre os que receberam tratamento (Quadro 4.4).

Quadro 4.4 – Número de atendimentos para raiva no instituto Pasteur de Curitiba (PR), 1917 a 1928.

Ano	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928
Atendimentos	109	152	417	392	299	287	342	339	571	600	?	632

Obs.: O número de atendimentos anuais é discordante nos relatórios, possivelmente devido aos pacientes que iniciavam tratamento no final de um ano e terminavam no início de outro. Não foi possível localizar o número de atendimentos em 1927.

Fonte: BNDigital, Mensagens do governador do Paraná à Assembleia, 1923, ed.1; 1926, ed.1; 1929, ed.1.

Em 1936, o relatório do instituto referente ao período de 10 de fevereiro de 1914 até 31 de dezembro de 1935 registrava que 7.785 pessoas haviam recebido tratamento, com 215 abandonos (*O Dia* – PR, 1936, ed.3.670). O relatório das atividades do instituto do período de 1914 até fevereiro de 1946 apresentou 11.528 pessoas atendidas com 13 insucessos; porém, segundo o médico João Xavier Vianna, responsável pelo Laboratório Geral naquele momento, foram "falsos insucessos pois ocorreram devido a desobediência as prescrições médicas, por parte dos pacientes" (*Diário do Paraná* – PR, 1946, ed.103). Em um desses casos, ocorrido em 1934, a paciente recebeu mordidas na face e teria demorado a procurar o tratamento, morrendo de raiva, apesar das 30 injeções recebidas (*Correio do Paraná* – PR, 1934, ed.512).

Em 1946, o Instituto Pasteur de Curitiba teve sua denominação alterada para Serviço de Profilaxia da Raiva, subordinado à Seção de Soros e Vacinas, uma das unidades do Laboratório Geral da Diretoria de Saúde Pública; entretanto, o nome Instituto Pasteur continuou a ser usado pela imprensa e pela população. O tratamento era gratuito para os pobres e indigentes enquanto os outros pagavam um preço módico segundo a possibilidade de cada um, consistia em 15 a 24 injeções e, nos casos graves (mordidas na face por exemplo), chegava a 30 injeções (*Diário do Paraná* – PR, 1946, ed.103). O instituto era também o único local onde se realizada a vacinação gratuita de cães até 1956, quando a campanha antirrábica canina foi descentralizada em postos distribuídos pela cidade. O instituto permaneceu como um dos postos de referência para tratamento humano e vacinação animal (*Diário da Tarde* – PR, 1956, ed.20.167; *O Dia* – PR, 1956, eds. 10.352, 10.354, 10.366).

Em 1961, o instituto foi acusado de fabricar vacinas deficientes por falta de recursos e de técnicos e não manter um plantão de atendimento aos sábados e domingos. Em 1968, 30 mil pessoas receberam vacina em Curitiba, mas a vacina não era mais produzida no instituto; o governo estadual passou a adquiri-la de laboratórios particulares, alegando medidas de economia (*Diário da Tarde* – PR, 1961, eds. 20.ª79A e 20.472B; 1968, ed.21.495; *A Divulgação* – PR, 1960, ed.149).

O jornal *Correio de Notícias* (PR), de 1980 (eds. 796 e 839), registrou números preocupantes de casos de raiva canina em Curitiba: até 3 de maio de 1980, haviam sido registrados 20 casos de raiva canina, enquanto durante todo o ano anterior haviam ocorrido 19, o que levou à antecipação da campanha de vacinação anual de animais domésticos para maio. O atendimento a

pessoas vítimas de agressão animal era feito no Instituto Pasteur ou no posto de saúde da Rua Barão do Rio Branco.

Em 1985, ainda havia relato das atividades do Instituto Pasteur de Curitiba com a inauguração de canis especiais destinados à observação de animais suspeitos (*Correio de Notícias* – PR, 1985, ed.1.151).

Ponta Grossa

Os poucos registros que foram localizados sobre esse instituto se referem ao período de 1916 a 1965, todos em jornais do Paraná.

O município de Ponta Grossa, no Paraná, planejava a criação de um Instituto Pasteur desde 1915. A Câmara Municipal de Ponta Grossa decretou, e o prefeito sancionou, a Lei nº 411, de 23 de dezembro de 1915, pela qual ficava o prefeito autorizado a promover a instalação de um gabinete com os acessórios necessários para combater a hidrofobia. Caso não fosse possível, por deficiência de numerário, ficava o prefeito autorizado a subvencionar o Instituto Pasteur de Curitiba. A instalação de um Instituto Pasteur na cidade não foi efetivada nesse momento e os munícipes procuravam tratamento no IP de Curitiba (*A República* – PR, 1916, ed.20).

Em 1934, o jornal *Correio do Paraná* (ed. 665) relatou que, na reunião dos membros do Centro de Defesa dos Interesses de Ponta Grossa, foi formada uma comissão composta por Eurípedes Carmo e Joaquim Antunes de Almeida para apresentar sugestões sobre a criação de um Instituto Pasteur na cidade. No mesmo ano, o jornal *Diário da Tarde* (PR), nas edições 11.814 e 11.866, deu como certo que Ponta Grossa ia ter um Instituto Pasteur e que já estaria sendo escolhido o local para a instalação do instituto. A justificativa para a sua criação era o "número assustador" de pessoas desse município e dos municípios vizinhos que, mordidas por cães hidrófobos, iam anualmente a Curitiba com dispêndios enormes de estadia na capital e transporte, sendo que "neste ano a cidade de Ponta Grossa bateu recorde no número de pessoas que encaminhou ao instituto de Curitiba" e que a cidade estava "infestada" de cães vadios.

Somente em 1940, o Instituto Pasteur de Ponta Grossa seria inaugurado como instituto da Santa Casa de Misericórdia da cidade, sob a direção do médico Milton Lopes. Em 1943, o instituto tratou 111 pessoas da cidade

e das cidades vizinhas, a maioria crianças (*O Dia* – PR, 1940, eds. 5.183 e 5.313; 1941, ed.5.646; 1944, ed.6.262).

O jornal *Diário do Paraná*, de 1965, noticiou na edição 3.327 que a Assembleia Legislativa do Paraná havia decidido, em segunda votação, a transferência do instituto para o governo do estado. A busca efetuada na legislação do estado e na legislação municipal de Ponta Grossa não retornou nenhuma lei regulamentando essa transferência.

Belém (PA)

Desde 1911, havia o projeto de se criar um Instituto Pasteur no estado do Pará. Nesse ano, o governador mandou para a Assembleia uma mensagem sobre o serviço de profilaxia da raiva:

> [...] um dos serviços de que indubitavelmente mais necessidade temos e para o qual existia material completo. predispondo-o para a instalação de um instituto Pasteur. Para fazer as experiências importei do estabelecimento congênere, do Recife, coelhos inoculados com o vírus rábico para fazer aqui o preparo do soro imunizante. A instalação e inauguração do serviço de profilaxia da raiva depende apenas do resultado de longa e importante conferência que tive com o Dr. Oswaldo Cruz (BNDigital, Mensagens do governador do Pará à Assembleia, 1911, ed.1; *Estado do Pará* – PA, 1911, ed.157).

Entretanto, a fundação do instituto não se deu nesse momento

Em 28 de abril de 1917, era anunciada a fundação do Instituto Pasteur no Estado do Pará. Sua fundação era justificada nos "vários casos de hidrofobia, fazendo vítimas pessoas, muitas das quais tiveram que buscar no Recife o atendimento que aqui não lhes podíamos dar" (BNDigital, Mensagens do governador do Pará à Assembleia, 1917, ed.02). Cerca de 70 pessoas iam ao Instituto Pasteur de Pernambuco submeter-se a tratamento e tinham que aguardar o tratamento completo, que era feito com dezesseis injeções, para poder regressar a Belém (Vieira, 2015a; *Estado do Pará* – PA, 1917, ed.2.253).

O médico Castro Valente argumentava sobre os benefícios inestimáveis que o Instituto iria proporcionar, os quais seriam:

> [...] incalculáveis e preciosíssimos em vista da imensa e horrível disseminação, na cidade, de cães raivosos, e pelo número acrescido por que se há manifestado o mal rábico em todas as classes sociais, principalmente a menos favorecida de fortuna, para a qual a viagem para Pernambuco tornava-se impossível de realizar-se, a não ser quando o governo do Estado mandava fornecer passagens a Pernambuco, aos pobres e desfavorecidos (Vieira, 2015a; *Estado do Pará* – PA, 1917, ed.2.256)

Para a fundação do instituto, foi feita uma doação do coronel paraense Emilio A. de Castro Martins, que ofereceu: "a avultada quantia de dez contos de réis". Em 21 de julho de 1917, o governador Lauro Sodré assinou o decreto que permitia a criação do instituto (Aben-Athar, 1917; BNDigital, Mensagens do governador do Pará à Assembleia, 1917, ed.02).

Efetivamente, no dia 4 de agosto de 1917, o instituto iniciou os trabalhos na Rua João Diogo, em frente ao quartel dos bombeiros, nos fundos do Ginásio Paes de Carvalho, sendo o primeiro paciente o menor Raymundo Sergio Medeiros, de 11 anos. O diretor do instituto, o médico Jayme Aben-Athar, solicitava da pessoa que recorresse ao instituto que apresentasse o animal que o mordeu, vivo ou morto, para o diagnóstico da doença (Vieira, 2015a). A portaria do desembargador chefe de polícia, atendendo à solicitação do diretor-geral do Serviço Sanitário do estado, fazia ciente as autoridades policiais da capital que o tratamento era gratuito às pessoas reconhecidamente pobres, mediante certificado (Aben-Athar, 1917; *Estado do Pará* – PA, 1918, ed.2.451)

Segundo os jornais da época, o Instituto Pasteur do Pará foi inaugurado em um momento de agravamento da doença em Belém, o que levou à aprovação de um projeto de Dionysio Bentes de apreensão e imediato sacrifício de cães errantes da cidade; cães sem licença municipal e cães "atacados" com a raiva canina. Já naquela época, a medida não era aprovada por parte da população, como se percebe nas palavras do intendente Antônio Pinheiro: "o cão companheiro, inteligente e que manifestava comportamento semelhante ao humano" (Vieira, 2015a).

No ano da sua inauguração, em 1917, o instituto tratou 71 pessoas, com o registro de duas mortes; em 1918 foram realizados 168 tratamentos com uma morte; em 2019, 273 pessoas receberam tratamento e ocorreram quatro mortes, e em 1920 foram realizados 198 tratamentos, sem casos de morte.

Em 1921, 171 pessoas receberam tratamento antirrábico, sendo que 165 haviam sido mordidas por cães, e 3 por gatos, enquanto o macaco, o jumento e o porco causaram uma vítima cada. A maioria das vítimas tinham idade entre 0 e 10 anos (39,8%), e entre 11 e 20 anos (30,9%). Nenhuma morte foi registrada nesse ano (Aben-Athar, 1922).

O Decreto estadual nº 3.844, de 21 de junho de 1921, fez mudanças no Serviço Sanitário do Estado, e o Instituto Pasteur do Pará foi anexado ao Serviço de Profilaxia Rural, sob a direção do médico Heraclydes de Souza Araujo (BNDigital, Mensagens do governador do Pará à Assembleia, 1921, ed.1). O Instituto de Profilaxia das Doenças Venéreas foi instalado no prédio do antigo Instituto Pasteur. Ele passou a ser tratado como Seção Pasteur do Instituto de Higiene (*Pará-Médico*, 1922).

Da sua inauguração, em 1917, até 1927, o instituto tratou 2.466 pessoas, com nove casos de morte entre os tratados – mortalidade de 0,36%. Entretanto, naquele momento, o Instituto Pasteur de Paris considerava como insucesso de tratamento vacinal apenas os casos de raiva que se manifestavam quinze dias após o término do tratamento. Usando esse critério, apenas 4 dos 9 casos foram considerados insucesso vacinal, com mortalidade de 0,16%. Em 1928, 113 pessoas receberam tratamento contra raiva na Seção Pasteur do Laboratório Central do Estado, com o registro de uma morte (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PA), 1928, ed.1).

Maceió (AL)

Pouquíssimas informações foram obtidas sobre esse instituto. Em 10 de julho de 1929, foi inaugurado o Instituto Pasteur de Alagoas, na capital Maceió, nas dependências da sede do Serviço de Saneamento do estado. O Governador anunciou que o instituto "tem instalação própria e aparelhamento adequado e veio resolver um dos mais inquietantes problemas, como o do tratamento preventivo das vítimas de cães hidrófobos, entre nós" (BNDigital, Mensagens do governador de Alagoas à Assembleia, 1930, ed.1).

O instituto foi criado por iniciativa do médico Leorne Herbster Menescal, diretor do Serviço de Profilaxia Rural de Alagoas (*A Província* – PE, 1929, ed. 179; *Jornal do Recife* – PE, 1929, ed.176).

Fortaleza (CE)

Em 12 de outubro de 1919, foi criado o Instituto Pasteur do Ceará, por iniciativa particular, tendo como mantenedora a Associação Oswaldo Cruz, cujo presidente era o médico e filantropo Guilherme Studart, o Barão de Studart, e do médico Carlos da Costa Ribeiro, que era diretor técnico da Associação Oswaldo Cruz e da Higiene Pública municipal. O instituto era subvencionado pelo governo estadual (SALES, 2010; BNDigital, Mensagens do governador do Ceará à Assembleia, 1919, ed.09; *A Razão* – CE, 1931, ed.582; 1938, ed.486; *A Lucta* – CE, 1919, ed.286) e pelo governo federal (Balanço da Receita e Despesa da República – RJ, 1942, ed.1; 1944, ed.1; 1945, ed.1; 1946, ed.1; Publicações Diversas – CE, 1936, ed.40).

O prédio do instituto foi construído em terreno doado pelo comerciante João de Pontes Medeiros, no Bairro do Alagadiço, na Avenida Bezerra de Menezes (Figura 4.15). A construção do instituto foi feita com dinheiro arrecadado por uma subscrição aberta entre os negociantes da cidade, algumas festas de caridade e auxílio do poder público (*A Capital* – AM, 1918, ed.381; Paiva, 2016). Em 1918, o jornal *A Capital* (AM) publicou, na edição 381: "eleva-se a oito contos de réis os donativos para instalação de um Instituto Pasteur no Ceará".

Os equipamentos e materiais foram adquiridos pela Associação Oswaldo Cruz. O instituto tinha um zelador como único funcionário. Os médicos Carlos Ribeiro e Milton de Alencar e o farmacêutico Affonso Pontes não recebiam proventos (*Jornal do Recife* – PE, 1922, ed.187; BNDigital, Mensagens do governador do Ceará à Assembleia, 1919, ed.09; *A Capital* – AM, 1918, ed.381).

O Instituto Pasteur de Pernambuco, através do seu diretor Octavio de Freitas, cedeu as amostras de vírus rábico para início dos trabalhos do Instituto do Ceará. O instituto, em 1922, tinha atendido perto de cem pessoas, 93% delas gratuitamente, sem registrar nenhum insucesso. Neste ano, o instituto foi incluído na distribuição de cotas da renda da loteria nacional (*Jornal do Recife* – PE, 1922, ed.187). O médico Meton de Alencar Filho, integrante do Centro Médico Cearense, foi diretor do instituto em 1932, ano em que morreu em um acidente (*Diário Carioca* – RJ, 1932, ed.1.114). Em 1933, o instituto atendia à Av. Marquez de Herval, no edifício do Centro de Saúde (*Legionário* – CE, 1933, ed.42).

Figura 4.15 – Fachada do Instituto Pasteur de Fortaleza (CE)

Fonte: *Jornal do Recife* (PE), 1922, ed.187; Paiva (2016)

Com a morte de Carlos Ribeiro, em 1958, e na impossibilidade de recuperação do instituto, em 1960, o governo estadual assinou acordo com o Ministério da Saúde para funcionamento de um Instituto Vacinogênico regional em Fortaleza, que assumiu a função de produção da vacina antirrábica (BNDigital, Mensagens do presidente dos estados brasileiros (CE) à Assembleia, 1960, ed.1). O instituto foi extinto e posteriormente demolido.

Cachoeiro do Itapemirim e Vitória (ES)

O Departamento de Saúde Pública do Espírito Santo encaminhou ao governador do estado o ofício de número 18.815 em 12 de março de 1929, comunicando a conveniência da instalação de um Instituto Pasteur na capital (Vitória), anexo ao Departamento de Saúde Pública, e encaminhou duas propostas de empresas para sua instalação: Lutz, Fernando e Cia, e Casa Lohn S.A. do Rio de Janeiro. O governador deferiu o pedido e autorizou a instalação do instituto, reputando-o de alta e inadiável conveniência, e autorizou a aquisição do que fosse necessário para a instalação e o início do

serviço (*Diário da Manhã* – ES, 1929, ed.1.089). O mesmo jornal, na edição 2.122, anunciou que o material já havia sido adquirido e um técnico indicado por Manguinhos já havia sido contratado. Entretanto, o instituto da capital não seria efetivado naquele momento (BNDigital, Mensagens do governador do estado do Espírito Santo à Assembleia, 1930, ed.1).

O Instituto Antirrábico de Cachoeiro do Itapemirim foi inaugurado em janeiro de 1932, no sul do estado, cidade distante 139 quilômetros da capital, tendo como diretor o médico Waldemar Washington de Oliveira (*Diário da Manhã* – ES, 1933, ed.3.114). A escolha do município para sediar o instituto, possivelmente, se deu por conta deste município ter a maior arrecadação entre as prefeituras do estado, conforme orçamento de 1931 e 1932 (*Diário da Manhã* – ES, 1932, ed.2.994). Oficialmente, a escolha se deu considerando a estatística do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, pela qual o estado do Espírito Santo "era detentor da triste primazia de enviar para lá o maior número de casos de hidrofobia e que o sul do estado era o principal causador deste elevado coeficiente" (*Diário da Manhã* – ES, 1936, ed.3.314).

Com um ano de funcionamento, o instituto havia atendido 125 pessoas, sem casos de mortalidade por raiva e três abandonos do tratamento. A maioria das agressões (108) foram causadas por cães, 15 por gato, 1 por porco e 1 por cavalo. Os tratamentos representaram 1.824 injeções subcutâneas. Em 95 casos, os animais agressores eram suspeitos de raiva, em 30 foram clinicamente considerados raivosos, e em apenas um animal a raiva foi comprovada por teste de inoculação. As pessoas atendidas eram provenientes de vários municípios do estado do Espírito Santo, da capital e de Minas Gerais (*Diário da Manhã* – ES, 1933, ed.3.114). O instituto mantinha contrato com o governo estadual pelo qual recebia subsídios pelo atendimento (*Diário da Manhã* – ES, 1936, ed.3.289).

Em 1934, o instituto planejava ter filiais em vários municípios do estado para "ter sempre vacinas para socorrer, no menor prazo, os casos de acidentes por mordedura de animais raivosos". Anúncios do instituto nos jornais prometiam "remeter aos Srs. clínicos, para qualquer localidade servida por estrada de ferro (valor) em geladeira patenteada" (*Diário da Manhã*- ES, 1933, ed.3.114; 1934, eds. 2.630, 2.648, 2.659, 2.662).

Em 1935, o instituto solicitou renovação do seu contrato com o governo estadual e alterou sua denominação de Instituto Antirrábico de Cachoeiro do Itapemirim para Instituto Pasteur de Cachoeiro do Itapemirim. A

Assembleia Legislativa do estado (Lei nº 60, 31 dez. 1935) prorrogou o contrato com o instituto por dez anos e concedeu aumento no subsídio. Como contrapartida, o diretor Waldemar de Oliveira teria que construir um prédio novo para o instituto no perímetro urbano da cidade, o que de fato aconteceu, com a inauguração das novas instalações na Rua Costa Pereira, nº 18, no primeiro andar do Edifício Navegação, em 19 de outubro de 1936 (*Diário da Manhã* – ES, 1935, eds. B03046, B03048, 3090; 1936, eds. 3.083, 3.311, 3.314 e 4 mil).

Como justificativa para o pedido de prorrogação de contrato e aumento do subsídio, o diretor do instituto apresentou o relatório do atendimento antirrábico em 1932 (252 tratamentos), 1933 (306 tratamentos), 1934 (265 tratamentos) e 265 tratamentos até outubro de 1935, comparando-o com o número de atendimentos do Instituto Vital Brasil do Rio de Janeiro, que no período de 1920 a 1926 havia realizado 2.076 tratamentos, média anual de 296 tratamentos. Também foram apresentados os números de diversos outros exames laboratoriais realizados no instituto, a partir de material encaminhado pelo Departamento de Saúde Pública do Estado (*Diário da Manhã* – ES, 1935, eds. B03046, B03048, seção oficial com a transcrição dos atos da Assembleia Legislativa).

Em 1946, o serviço antirrábico do Instituto Pasteur de Cachoeiro de Itapemirim estava descentralizado: "até então toda pessoa mordida por animal raivoso tinha que viajar às pressas para buscar tratamento. Agora as vacinas de fabricação no Instituto são remetidas para qualquer ponto deste estado e dos municípios mineiros e fluminenses limítrofes" (*A Época* – ES, 1946, ed.28).

O jornal *Diário da Manhã*, de 1937, publicou anúncios do Instituto Pasteur do Espírito Santo com o endereço na capital, Vitória, no Edifício Aguirre, sala 6 (eds. 3.454, 3.461, 3.466, 3.523), funcionando como um local para o tratamento na capital. A publicação desses anúncios em jornais da capital se repetiu ao longo dos anos seguintes. Em 1942, anúncios do instituto mostram a diversificação das suas atividades em laboratório de análises e radiológico, além do antirrábico, atendendo no mesmo endereço, na Rua Costa Pereira (*A época* – ES, 1947, ed.37).

Em 1952, anúncios nos jornais mostram a existência de dois Institutos Pasteur no Espírito Santo, o de Cachoeiro de Itapemirim e o da capital, Vitória, ainda instalado na Rua Costa Pereira. O instituto de Cachoeiro de

Itapemirim estava sob a responsabilidade do médico José de Paes Barreto, e o de Vitória tinha como responsável o médico Waldemar de Oliveira (*Folha do Povo*- ES, 1952, eds. 14-19, 21-25, 27-34, 38-40).

Salvador (BA)

Em 1895, o governador solicitou à Assembleia Legislativa, com base na Lei nº 30, de 29 de agosto de 1892, verba para completar a organização do Instituto Vaccinico que funcionava em "prédio impróprio... faltando-lhe meios para o preparo da vacina contra o carbúnculo e contra a raiva" (BNDigital, Mensagens do governador da Bahia à Assembleia, 1895, ed.1). O Instituto Vaccinico da Província da Bahia é datado de 21 de fevereiro de 1855 e sua atribuição era vacinar a população baiana contra a peste das bexigas, como era chamada popularmente a varíola, com a vacina de Edward Jenner, criada em 1796, uma vez que a varíola representava um grande problema de Saúde Pública na Bahia e em todo o Brasil (Bahia, 2021; Britto, 2008).

O serviço antirrábico ainda demoraria vários anos para ser oferecido à população baiana. Em 1911, o Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (BA), na edição 1, registrou a intenção de se construir um pavilhão de isolamento do tipo do Instituto Pasteur de Paris. A *Gazeta de Notícias* (BA) de 1912 publicou, na edição 187, a "autorização para terminar as obras do Instituto Pasteur", iniciadas na administração de João Ferreira Araújo Pinho, governador eleito para o período de 1908 a 1912, mas que renunciou em dezembro de 1911. Nesse momento, a situação política da Bahia, com intensa disputa de poder pelas oligarquias dominantes, levou, em 10 de janeiro de 1912, a um bombardeio da capital, Salvador, por forças federais. No bombardeio, seguido de batalha campal, o Palácio do Governo e a Biblioteca Pública, de 1811, que também era sede do Arquivo Público, foram inteiramente destruídos. Com isso, perdeu-se farta documentação da primeira capital brasileira (*Tribuna da Bahia*, 2011).

Em 7 de setembro de 1915, foi inaugurado, no bairro do Canela, o Instituto Bacteriológico, Anti-Rábico e Vacinogênico, que reunia vários serviços em um só instituto, concentrando a produção de soros e vacinas, e o laboratório de análises clínicas e pesquisas em doenças tropicais, sob a direção do médico Augusto César Vianna (Bahia, 2021; Britto, 2008). O serviço antirrábico só começou a funcionar em 3 de abril de 1916, como "Seção Antirrábica".

O Instituto Bacteriológico, Anti-Rábico e Vacinogênico recebeu sucessivas denominações conforme foram realizadas reformas administrativas: Instituto Oswaldo Cruz da Bahia, Instituto de Saúde Pública, Fundação Gonçalo Moniz em 1950 (FGM), Fundação do Estado da Bahia (FUSEB) e, em 1973 (Lei nº 3.104), Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-BA), denominação atual (Bahia, 2021).

Do início do serviço, em 1916, a 28 de fevereiro de 1917, a Seção Antirrábica atendeu 46 pessoas, todas mordidas por cães, sem nenhum caso de insucesso. Em 1921, a Seção Antirrábica realizou tratamento em 64 pessoas, 58 mordidas por cães e 6 por gatos. Em 1926, foram realizados 232 tratamentos, sendo 219 após agressão por cães, 12 por gatos e 1 por raposa. O aumento no número de atendimentos devia estar relacionado a duas mortes humanas, na cidade de Salvador, em 1926 (BNDigital, Mensagens do governador da Bahia à Assembleia, 1917, ed.1; 1922, ed.1; 1925, ed.1; 1927, ed.1).

João Pessoa (PB)

Pouca informação foi obtida sobre esse instituto, que foi inaugurado em outubro de 1924 com verba doada pelo estado. Organizado pelo médico Manuel Joaquim Cavalcanti de Albuquerque, diretor da Profilaxia Rural do estado, funcionou em uma das salas da sede do Serviço de Saneamento Rural sob a direção do médico Sinval de Borba e Vasconcelos. Atendia gratuitamente (BNDigital, Mensagens do governador (PB) à Assembleia, 1925, ed.1; *Jornal do Recife* – PE, 1924, ed.246; *O Jornal* – PB, 1924, ed.299).

Em 1925, o Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros da Paraíba (ed.1) informou que o instituto estava prestando excelentes serviços e que era custeado pela Comissão de Profilaxia Rural Municipal. O médico Walfredo Guedes Pereira, diretor da Profilaxia Rural do estado, apresentou relatório do movimento do Instituto Pasteur, com 33 pessoas atendidas em 1925 e 463 injeções antirrábicas aplicadas (Pereira, 1926).

São Paulo (SP)

Em 1886, o periódico *Almanach da Provincia de São Paulo*, na sua edição 4, publicou a lista dos hospitais da província de São Paulo, com seus endereços, e lá consta o Instituto Pasteur, na Avenida Paulista, nº 224, junto com

a Santa Casa, os Hospitais Santa Catarina e Samaritano, entre outros, nos mesmos endereços que ocupam ainda hoje. Entretanto, o instituto ainda não existia, embora existisse a Lei nº 345, de 1895, que autorizava a criação de um Instituto Pasteur no Estado de São Paulo (São Paulo, Lei nº 345, maio 1895).

A autorização para a criação de um Instituto Pasteur foi precedida por muita discussão do projeto de sua criação apresentado pelo médico Almeida Vergueiro, na Câmara dos Deputados paulista (*Correio Paulistano* – SP, 1895, ed.11.543). Alguns deputados defendiam sua criação como "necessidade que se impõe" em razão do número de pessoas vítimas de mordidas de cães hidrófobos (*O Commercio de São Paulo*, 1895, eds. 579, 584 e 638); também eram apresentados substitutivos que visavam que o instituto fosse um Instituto Pasteur e Roux, contemplando também a difteria, doença para a qual Roux, no Instituto Pasteur de Paris, havia recentemente desenvolvido o tratamento (*Almanak Historico-Litterario do Estado de São Paulo*, 1896, ed.1). Outro substitutivo considerava mais adequado criar duas seções no Instituto Vacinogênico de São Paulo, existente desde 1894, e que era responsável pela produção e distribuição da vacina antivariólica no estado, uma seção destinada ao tratamento profilático da raiva e outra para tratamento da difteria (*O Democrata Federal* – SP, 1895, ed.36). Havia também a argumentação de que a criação de um Instituto Pasteur em São Paulo não passava de uma "soberba sinecura e... que toda criação artificial, desnecessária, de progresso desorientado cairá forçosamente", questionando quantos casos de hidrofobia ocorriam por ano no estado, qual era a subvenção que o instituto do Rio exigia para cuidar dos "nossos poucos doentes" e se a despesa com o transporte deles para o Rio justificava a criação do instituto (*Correio Paulistano* – SP, 1895, ed.11.626).

Para tornar possível a criação do instituto, o secretário do interior do governo paulista, o médico Cesário Motta, encarregou o também médico Miranda Azevedo, que estava em Paris estudando o método Roux para tratamento da difteria, de "reunir elementos para, se possível, montarmos aqui nosso Instituto Pasteur" (*Correio Paulistano*, 1895, eds. 11.475, 11.489). O mesmo jornal, na edição 11.535, anunciou a ida dos médicos Arnaldo Vieira de Carvalho e Adolpho Lutz ao Rio de Janeiro para "estudarem os meios de se fundar um Instituto Pasteur nessa capital". A edição 11.724, de 1895, do *Correio Paulistano* anunciava que Alfredo Pujol, secretário do interior da província, acompanhado dos médicos Miranda de Azevedo e Silva Pinto, "foram escolher o local onde será edificado o Instituto".

Vieira de Carvalho e Lutz apresentaram minucioso relatório em resposta à incumbência de irem à capital federal (Teixeira, 1995). O periódico *Almanach O Estado de S. Paulo*, em sua edição 1, de 1897, publicava anúncio do Instituto Pasteur de São Paulo com a observação "ainda não instalado".

Apesar de toda a movimentação descrita, o Instituto Pasteur de São Paulo só seria construído anos mais tarde, por financiamento da iniciativa privada. O instituto foi inaugurado em 5 de agosto de 1903, a partir da iniciativa de um grupo de médicos paulistas que formaram um conselho diretor para o instituto, tendo como presidente e vice-presidente os médicos Ignácio Cochrane e Bittencourt Rodrigues. O primeiro diretor do instituto foi o médico italiano Ivo Bandi, ex-professor de Higiene e Bacteriologia da Faculdade de Medicina de Bolonha e ex-pesquisador do Instituto Bacteriológico. Em novembro, seriam iniciadas as atividades de vacinação pública. Para isso foram obtidas culturas do vírus da raiva no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro e elaboradas as primeiras vacinas (Teixeira, 1995). Segundo o *Correio Paulistano* de 8 de novembro de 1903, um domingo (ed.14.451), os dois primeiros pacientes foram Dina Pani, de 9 anos, mordida por um cão no cotovelo 3 dias antes, e Savério Micalhi, de 45 anos, mordido por um cão na mão direita. Esses atendimentos foram feitos provisoriamente na Rua Direita, nº 22, com a ressalva de que a partir da segunda-feira, dia 9 de novembro, os atendimentos passariam a ser feitos na Avenida Paulista.

O médico italiano Antonio Carini, professor da Universidade de Berna e que, no Brasil, atuava como professor da Faculdade de Medicina de São Paulo, foi o segundo diretor do instituto, no período de 1906 a 1915, e seu contrato com o instituto previa: desenvolvimento de pesquisas sobre doenças humanas e animais; a fabricação dos soros e vacinas mais usados na prática médico-veterinária e a organização de cursos de Bacteriologia, além da atribuição de reproduzir a técnica de fabricação e aplicação da vacina antirrábica (Teixeira, 1995).

Como pesquisador, a Carini se deve a descoberta de um micro-organismo oportunista, causador da pneumonia, denominado *Pneumocystis carinii*. Na primeira fase do instituto, Carini foi responsável por atrair financiamento da elite paulista para o instituto e mostrar sua utilidade aos pecuaristas de São Paulo. O serviço antirrábico passou por reformulação, incluindo um regulamento rigoroso em relação à assepsia, minucioso na quantificação dos doentes e nos registros de suas histórias clínicas, além da obrigatoriedade de

exame histológico do cérebro de todos os animais enviados para o diagnóstico da raiva (ibidem).

Em 1905, a pedido do governo do estado, a Santa Casa da Misericórdia, que tinha como diretor clínico Vieira de Carvalho, firmou acordo garantindo que a passagem e o alojamento para os doentes de fora da cidade fossem pagos pela Santa Casa, o que abria a possibilidade de tratamento de grande número de pessoas vindas do interior. O relatório da Santa Casa de 1906 registra que 46 pacientes encaminhados pelo Instituto Pasteur foram atendidos naquele ano (Teixeira, 1995; Silva, 2004).

Para a aquisição de um prédio visando à instalação definitiva do instituto, posto que, até então, funcionava provisoriamente instalado no consultório do médico Bittencourt Rodrigues, foi desencadeada uma campanha para angariar donativos, com a participação de industriais, comerciantes, da oligarquia cafeeira e do governo estadual e municipal. Em 18 de fevereiro de 1904, o instituto foi inaugurado oficialmente e instalado em prédio próprio, adquirido em novembro de 1903, localizado à Avenida Paulista, nº 224 (Teixeira, 1995; Figura 4.16).

Figura 4.16 – Fachada do Instituto Pasteur de São Paulo, na Avenida Paulista, nº 393

Fonte: 351 Av. Paulista (Google Maps)

Em 1903 e 1904, receberam tratamento no Instituto Pasteur de São Paulo, 467 pessoas. Em 1905, foram 451 pessoas tratadas (Carini, 1914). Em 1908, a capital de São Paulo sofreu uma epidemia de raiva e o instituto realizou tratamento em mais de 2 mil pessoas. A epidemia, na capital, terminou em 1909, mas se expandiu para o interior do estado, elevando o número de mortes da doença. A capital possuía serviço de retirada e eliminação de cães de rua, serviço inexistente no interior do estado (Teixeira, 1995). Carini (1914, 1915, 1916a, 1916b) solicitava, reiteradamente, às autoridades que esse serviço fosse ampliado para o interior. O número de atendimentos permaneceu alto nos anos seguintes, atingindo 1.060 em 1913, número muito expressivo para a época. O estado de São Paulo registrou 12 casos de raiva humana, sendo 2 em 1913 e 3 em 1914, entre pessoas que procuraram o tratamento (2 deles classificados como insucesso de tratamento) e 7 em pessoas que não procuraram tratamento. O Quadro 4.5 apresenta o número de atendimentos no Instituto Pasteur de São Paulo no período de 1903 a 1918.

Quadro 4.5 – Número de atendimentos realizados no Instituto Pasteur de São Paulo, 1903 a 1918.

Ano	1903/ 1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915
Atendimentos	467	451	281	309	616	627	420	583	919	1060	760	623

Fonte: Teixeira, 1995; Carini, 1914, 1915, 1916a, 1916b; BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (SP), 1917, ed.1; 1918, ed.1.

Em 1912, é inaugurada a Faculdade de Medicina de São Paulo, na capital. Até então, os profissionais desta área, que atuavam em São Paulo, eram formados no Rio de Janeiro, na Bahia ou no exterior. Antônio Carini ocupou, na faculdade, a cadeira de Microbiologia.

Da sua inauguração até 1915, o Instituto atendeu 7.125 pessoas, com o registro de 9 mortes, resultando em uma mortalidade de 0,13%, incluindo as mortes ocorridas durante o tratamento que não foram consideradas como insucesso. O insucesso era definido quando a morte ocorria após quinze dias do término do tratamento. Em todos os relatórios, Carini volta a cobrar das autoridades as medidas necessárias do que denominava de "polícia canina". A hospedagem de pessoas sem recursos era feita no alojamento da Santa

Casa e as passagens fornecidas pelo governo do estado; no entanto, a partir de setembro de 1914, a Santa Casa passou a não receber mais os doentes para hospedagem e estes foram alojados no prédio da Polícia Central (Carini, 1914, 1915, 1916a, 1916b).

No período de 1913 a 1915, o instituto recebeu 117 animais suspeitos de raiva para observação: 40 deles apresentaram sintomas da doença durante o período de observação, 50 foram devolvidos aos donos ao final do período e o restante morreu de outras doenças. No mesmo período, o instituto recebeu 441 animais para diagnóstico, sendo que 191 cães e 28 gatos foram positivos na pesquisa de corpúsculos de Negri no exame histológico ou na prova biológica em coelhos; entretanto, o número poderia ser maior considerando o número de amostras recebidas em autólise (84), o que impossibilitava o diagnóstico (ibidem).

O Instituto Pasteur foi doado ao governo de São Paulo em 21 de março de 1916. Enquanto pertenceu à iniciativa privada, o instituto produzia para venda a vacina de uso veterinário anticarbunculosa (peste da manqueira) e o fermento para produção de coalhada que, segundo estudos de Metchnicoff do Instituto Pasteur de Paris, era um meio seguro para se obter uma velhice vigorosa, conforme anúncios nos periódicos *O Criador Paulista* (1910, eds. 35, 39, 41; 1911, eds. 51, 54) e *O Commercio de São Paulo* (1905, eds. 4.007, 4.012), entre outros produtos.

Nos anos que se seguiram à doação do instituto ao governo estadual, o movimento de pessoas procurando tratamento aumentou significativamente; assim, de abril a dezembro de 1916, foram atendidas 910 pessoas e, em 1917 e 1918, foram atendidas 1.382 e 1.460 pessoas, respectivamente (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (SP), 1917, ed.1; 1918, ed.1; *Jornal ABC* – RJ, 1919, ed.228).

A Lei estadual nº 1.525, de 1916, trata da incorporação do instituto à diretoria do Serviço Sanitário estadual e a Lei nº 1.596, de 1917, estabeleceu, no artigo 37, que o instituto tem por finalidade a profilaxia da raiva e, no artigo 38, que o tratamento seria gratuito (São Paulo, Lei nº 1.525, dez. 1916, Lei nº 1.596, dez. 1917). De 1918 a 1948, o Pasteur foi dirigido pelo médico Eduardo Rodrigues Alves e manteve suas atribuições de fabricar soros e vacinas específicas para raiva. Nesse período, a principal preocupação era o controle da doença, que deveria se dar pela eliminação dos cães vadios com propostas de melhoria dos serviços de recolhimento de cães e o

estabelecimento de normas para a criação doméstica destes animais (Teixeira, 1995).

Os dados de 1926 a 1929 mostram um grande fluxo de pessoas procurando o instituto para tratamento. Em 1926, 2.932 foram tratadas, 321 pessoas abandonaram ou interromperam o tratamento e 2 mortes foram registradas (mortalidade de 0,04%), "o que o coloca em honrosa evidência entre os congêneres do país e do estrangeiro". Em 1927, 2.158 pessoas foram tratadas, incluindo 158 de outros estados, 214 abandonaram ou interromperam o tratamento. Quatro pessoas morreram de raiva nesse ano. Em 1928, 1.986 foram tratadas com 81 abandonos e 1 morte. Em 1929, 2.177 pessoas foram tratadas e 4 morreram durante o tratamento (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (SP), 1927, ed.1; 1928, ed.1; 1929, ed.1; 1930, ed.1).

Nesse período, a maioria das vítimas apresentava mordeduras causadas por cães. Em 1927, os cães representaram 85% dos atendimentos, 12 % foram causados por gatos e 3% por outros animais. Em 1928, os cães e gatos estiveram envolvidos em 1.770 e 194 acidentes dos 1.986 tratamentos, respectivamente (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (SP), 1928, ed.1; 1929, ed.1). No período de maio de 1930 a agosto de 1937, o instituto realizou tratamento em 4.731 pessoas e, como nos períodos anteriores, o cão foi responsável pela maioria das agressões (87,5%) e o gato por 10% (Vaz, 1937, 1938).

Em 1931, Vampré e Carvalho publicaram um detalhado relato de um caso de acidente paralítico no tratamento antirrábico ocorrido no instituto. Segundo os autores, entre 35.611 pessoas vacinadas, foram registrados 5 acidentes vacinais, representando 0,14 acidentes para cada mil tratamentos, valor menor que o apresentado em 1927, na primeira Conferência Internacional da Raiva, realizada em Genebra, na Suíça, na qual os dados dos institutos antirrábicos de 44 países totalizaram 329 acidentes para 1.164.264 tratamentos, representando 0,28 acidentes para cada mil tratamentos (Vampré; Carvalho, 1931).

Em 1938, a produção de vacina antirrábica era feita pelo Instituto Pinheiros Produtos Terapêuticos S/A, que substituiu a vacina Fermi, de origem italiana, pela vacina Fuenzalida, de origem chilena. A empresa produzia a vacina e o Instituto Pasteur a aplicava e mapeava a distribuição geográfica dos casos de raiva. O novo método de produção da vacina permitiu

sua fabricação em grande escala e representou a ampliação do programa de vacinação contra a raiva no interior do estado de São Paulo (Ribeiro, 2008).

O Instituto Pinheiros Produtos Terapêuticos S/A, de São Paulo, fundado pelo médico Eduardo Vaz, assumiu o programa de vacinação no interior do estado de São Paulo. O programa atingiu 275 cidades que o Instituto Pasteur tinha dificuldade de alcançar, pois, situado na cidade de São Paulo, seu raio de ação era restrito, obrigando o residente no interior do estado a se deslocar para a capital para receber tratamento. O programa da empresa, fornecia tratamento ao paciente que contraía raiva no próprio lugar de residência e evitava que a pessoa afetada pela moléstia tivesse que se deslocar e incorresse em gastos de transporte, hospedagem e alimentação (ibidem).

Uma estratégia usada pelo Instituto Pinheiros foi manter postos de vacinação local nas Santas Casas de Misericórdia. A Santa Casa tinha instituições em grande número de cidades paulistas e estas passaram a manter doses da vacina com validade determinada para início imediato do tratamento. Os dados mostram que, com a descentralização dos postos de atendimento, o número de pessoas atendidas aumentava à medida que aumentava o número de cidades: 41 pessoas vacinadas em 19 cidades em 1930; 267 pessoas vacinadas em 57 cidades em 1931; 353 pessoas em 61 cidades em 1932; 538 pessoas em 102 cidades em 1933; 587 pessoas em 120 cidades em 1934 e 901 pessoas em 170 cidades em 1935, sem nenhum caso de insucesso verdadeiro (Vaz, 1936; *O Brazil-Médico*, 1937 ed.26).

Em 1958, com o acentuado crescimento da população da cidade de São Paulo, o Instituto Pasteur ficou sobrecarregado com as atividades de atendimento médico e as atribuições de fabricar soros e vacinas para raiva foram transferidas para o Instituto Butantan. O Pasteur se consolidou como laboratório de diagnóstico de raiva e formação de equipes para esse diagnóstico em outros institutos, prefeituras e Centros de Controle de Zoonoses, criados futuramente (Reichmann, 2005).

Em 1972, o diretor do instituto, Prof. Murilo de Azevedo, realizou o primeiro Seminário Internacional sobre Técnicas de Controle de Raiva. Deste seminário, surgiu a proposta de integrar diferentes entidades interligadas às questões de raiva: o Instituto Butantan na produção de soros e vacinas, o Instituto Biológico no diagnóstico de raiva de amostras provenientes do Ministério da Agricultura e os serviços municipais para atuar diretamente

nas populações animais de área urbana. Naquele momento, o coeficiente anual de incidência da doença era maior na capital em relação ao interior, demonstrando que a raiva era um problema nos grandes centros urbanos (Teixeira, 1995; Takaoka, 1998, 2003)

Manaus (AM)

A criação do Instituto Pasteur de Manaus foi oficializada no Decreto estadual nº 1.329, de julho de 1919, após a ocorrência de casos de raiva humana na cidade, um deles importado de Iquitos, no Peru (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (AM), 1919, ed.1; *A Reforma* – AC, 1919, ed.37). O instituto foi inaugurado em 1 de janeiro de 1920, instalado na antiga casa de detenção, reformada e adaptada para esse fim. O governador do estado justificou sua criação em razão da "irrupção violenta do mal rábico na capital e várias localidades do estado" e nas despesas realizadas pelo erário público, com assistências às pessoas atacadas por animais hidrófobos, assim como o transporte para a vizinha capital (Belém do Pará) em busca de tratamento preventivo. A organização do instituto coube ao médico Astrolábio Passos, diretor da Escola Universitária Livre de Manaus, após estudos no Instituto Pasteur do Pará. O diretor do instituto era o médico Alfredo da Matta, professor da Faculdade de Medicina da Escola Universitária Livre de Manaus (BNDigital, Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia, 1920, ed.1; Schweickardt, 2009).

O recém-criado instituto sofreu com a crise da produção da borracha, a principal fonte de renda do estado, que ocorreu entre os anos de 1910 e 1920. Após vários anos de amplo desenvolvimento da produção, ocorreu uma brusca queda do valor da borracha no mercado por causa da concorrência da produção asiática. A crise endividou os cofres públicos e se refletiu nas instituições de saúde. As atividades do instituto praticamente foram paralisadas em decorrência da falta de recursos estaduais em 1921 (Schweickardt, 2009). Segundo Neves (2008), o Instituto Pasteur foi extinto pelo governador César Monteiro, através do Decreto nº 1.420, de 1921, e seus serviços foram transferidos para a Comissão das Campanhas Sanitárias de Profilaxia Rural; entretanto, o médico Samuel Uchôa, chefe do Serviço de Saneamento e Profilaxia Rural, considerou sem sentido a extinção desse instituto e, por isso,

o reinstalou e o transferiu para a administração do Serviço de Saneamento e Profilaxia Rural em dezembro de 1921.

Os equipamentos do instituto ainda estavam em boas condições e o médico JaimbemBen-Athar, que dirigia o Instituto Pasteur do Pará, foi convidado para reinstalar o instituto em Manaus em 2 de julho de 1922 e para presidir os primeiros trabalhos. Alfredo da Matta reassumiu a função de diretor depois do retorno de Ben-Athar ao Pará (ibidem).

Em abril de 1922, o dispensário Oswaldo Cruz, responsável pela profilaxia da lepra e de moléstias venéreas foi inaugurado no mesmo prédio do Instituto Pasteur (Figura 4.17), sendo Alfredo da Matta diretor dos dois institutos. Em 1922, 1924 e 1925 são feitas subvenções estaduais ao instituto (BNDigital, Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia, 1922, ed.1; 1924, ed.02; 1925, ed.1).

Figura 4.17 – Fachada do Dispensário Oswaldo Cruz, Manaus (AM). No mesmo local funcionava o Instituto Pasteur

Fonte: Instituto Durango Duarte (idd.org.br)

A estatística do período de 1926 a 1929 apresentou 60 pessoas atendidas, sendo que 56 foram vítimas de mordidas por cães. Em 1930, 15 pessoas receberam tratamento no instituto. O relatório ressalta que o Instituto Pasteur

de Manaus era o único para atender todo o estado do Amazonas[12], do Acre e o norte do Mato Grosso (BNDigital, Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia, 1929, ed.1; 1930, ed.1).

O coeficiente de mortalidade de raiva humana foi de 1,9 em 1954, e 4,3 em 1957. A cidade registrou expressivo número de pessoas mordidas por cães: 397 em 1953, 393 em 1955 e 448 em 1956. Neste contexto de aumento da mortalidade e do número de vítimas de mordeduras caninas, o instituto estava novamente em crise e 15 de seus servidores foram exonerados em 1955. Em 1957, o estado registrou dois casos de raiva humana e a vacinação antirrábica era feita no Centro de Saúde, indicando que o instituto não existia mais (BNDigital, Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia, 1954, ed.1; 1955, ed.1; 1956, ed.1; 1957, ed.1; 1958, ed.1).

São Luís (MA)

Em 1919, o governador do Maranhão, Urbano Santos da Costa Araujo, autorizou a criação de uma filial do Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro (Manguinhos), na capital do Maranhão, São Luís, através do Decreto nº 13.527, daquele ano. O objetivo da filial era estabelecer em São Luís um centro de pesquisa e tratamento de doenças. A expectativa era que o instituto ajudasse a combater as endemias e epidemias no estado, especialmente a febre amarela, mas também a malária, as úlceras, a lepra, as verminoses e a leishmaniose, que eram as doenças prevalentes no Maranhão (Bezerra, 2019).

Para a instalação da filial foram cedidos três prédios velhos à Rua Afonso Pena, no centro da capital, que foram reformados e adaptados às atividades da filial do instituto (Figura 4.18). A filial era composta de quatro laboratórios: um laboratório bacteriológico inaugurado em 1920, um laboratório para a seção vacinogênica de preparo da vacina contra varíola, um para o posto antiofídico, ambos inaugurados em 1921, e um para a seção Instituto Pasteur, inaugurada em 20 de dezembro de 1921 (ibidem).

---

12 Nesse período, o estado do Amazonas correspondia a um imenso território formado pelos atuais estados de Roraima, norte de Rondônia e o seu atual território.

Figura 4.18 – Um dos três prédios nos quais estava instalado o Instituto Oswaldo Cruz de São Luís (MA). O prédio da rua Afonso Pena, nº 28, foi construído em 1858 (data e três letras, acima da porta, no detalhe) e segue o estilo arquitetônico pombalino, com azulejos azuis portugueses, como outros prédios do centro histórico da capital

Fonte: *Cidades Históricas – Inventários e Pesquisa*, São Luís, Senado Federal

A direção da Seção Instituto Pasteur era do médico Cassio de Miranda, integrante da Comissão Sanitária Federal e do Serviço de Profilaxia Rural (ibidem). O processo de instalação do serviço antirrábico se iniciou em dezembro de 1921, com a inoculação de coelhos com o vírus da raiva enviado pelo Instituto Pasteur de São Paulo. A seção Instituto Pasteur iniciou o atendimento à população em 5 de abril de 1922, quando foi feito o primeiro tratamento antirrábico, e em junho já eram cinco pessoas tratadas, três delas vindas do Piauí. O Instituto também realizava o tratamento de animais "de valor" mordidos por animais raivosos, desde que fossem encaminhados até quinze dias após a mordedura (*Diário de São Luiz* – MA, 1922, ed.168).

Em 1923, o jornal *A Pacotilha* (MA), edição 153, chamou atenção para o número de pessoas em tratamento na seção Pasteur: "podemos dizer que nos achamos no início de uma epidemia de hidrofobia que fatalmente irromperá se os poderes públicos competentes não tomarem, com urgência as medidas necessárias para destruição dos cães inúteis que vagueiam

pela cidade". A seção Pasteur atendeu, naquele ano, 78 pessoas; 21 delas abandonaram o tratamento e uma morte foi registrada em paciente sob tratamento; porém, o caso não foi considerado insucesso de tratamento, pois o registro de fracasso de tratamento só era assim declarado quinze dias após o término do tratamento completo, e o óbito em questão ocorreu após a décima sexta aplicação de soro. A maioria das pessoas era proveniente do próprio estado (67) e onze do Piauí, sendo o cão o agressor na maioria dos casos (Bezerra, 2019).

Em 1922, os jornais *Diário de São Luiz* (MA), edição 168, e *Pacotilha* (MA), edição 91, anunciaram o lançamento da pedra fundamental da construção de um prédio para a instalação da filial do Instituto Oswaldo Cruz que "funciona de forma provisória e acanhada na Rua Afonso Pena e agora terá cada serviço o seu pavilhão especial". O projeto arquitetônico das futuras instalações da filial foi elaborado por Luiz Morais Junior, engenheiro idealizador do conjunto arquitetônico de Manguinhos (Bezerra, 2019).

Como os outros institutos brasileiros, a filial do IOC do Maranhão sofria com a falta de verbas. Verbas oficialmente liberadas para a construção da nova filial nunca chegaram e, a partir de 1925, o instituto diminuiu sua atuação progressivamente. A seção Instituto Pasteur passou por várias interrupções no serviço (ibidem). Em 1925, o jornal *O Combate* (MA), edição 176, lamentava seu fechamento "por força de numerário, cerrando suas portas aos infelizes que dele necessitam".

Em 1929, o jornal *A Pacotilha* (MA), edição 140, publicou: "a hidrofobia está lavrando, senão em toda cidade, já nos bairros pobres... tendo crescido o número de pessoas mordidas, principalmente crianças".

Em 1930, o estado do Maranhão estava sob intervenção federal. O médico Cassio Miranda foi dispensado de suas funções no Serviço de Profilaxia Rural e da filial Maranhense do IOC, que passou, então, a ser um laboratório estatal, no qual a produção de vacina antirrábica passou a ser secundária e restrita ao estado. Embora tenha mantido o nome Oswaldo Cruz e sobrevivido no mesmo endereço até a década de 1950, o instituto não tinha mais ligação com Manguinhos (Bezerra, 2019).

Teresina (PI)

O estado do Piauí planejou ter um Instituto Pasteur como se apreende da mensagem do governador à Assembleia em 1930, ed.1, a respeito da raiva no estado:

> [...] procuramos resolver as dificuldades com que lutava o serviço de Saneamento Rural, para o tratamento dos doentes desse terrível mal, pela construção de um prédio onde será instalado o Instituto Pasteur e demais serviços de laboratório que nele serão mantidos. Pensamos poder tê-lo pronto para ser inaugurado a primeiro de julho próximo. Dessa forma serão poupadas muitas vidas que perdem anualmente no nosso estado e a este, as despesas, não pequenas, com o transporte de indigentes para São Luís do Maranhão onde procuram tratamento.

O instituto Pasteur não foi instalado naquele momento (BNDigital, Mensagens do governador do Piauí à Assembleia, 1930, ed.1). Em seu lugar, há referência ao Instituto Alvarenga, criado em 1930, no qual as pessoas recebiam tratamento antirrábico. As vacinas eram produzidas e aplicadas nos cães de Teresina e do interior do estado (Nery, 2021). Atualmente, o Instituto Costa Alvarenga faz parte da rede LACEN-Laboratório Central de Saúde Pública e não oferece serviços na área de raiva.

A preocupação com a raiva foi relatada em 1929 por Luiz Pires Leal, chefe do serviço de saneamento rural do Piauí, segundo o qual duas grandes endemias assolavam a população de Teresina e quase todos os municípios piauienses: o tracoma e a raiva. Para além destas, grassavam também com grande intensidade no território piauiense, as verminoses e o impaludismo (BNDigital, Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PI), 1930, ed.1).

A contribuição dos Institutos Pasteur brasileiros

A contribuição dos diversos Institutos Pasteur brasileiros no controle e prevenção da raiva e na propagação de informações sobre a doença foi inestimável. Destacamos três deles: o Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, o de São Paulo e o de Pernambuco. O Instituto Pasteur do Rio de Janeiro destaca-se pelo seu longo período de existência durante o qual tratou mais de 100 mil pessoas, com taxa de insucesso muito baixa no tratamento, em uma

época em que ele ainda estava sendo aprimorado; o Instituto Pasteur de São Paulo, pela sua longevidade e atuação no diagnóstico e no desenvolvimento de pesquisas. Criado pela iniciativa privada, a partir do engajamento da elite paulistana, mobilizada em introduzir esse e outros institutos destinados aos cuidados com saúde coletiva em São Paulo, e posteriormente doado ao governo paulista, e o Instituto Pasteur de Pernambuco, por ter contribuído efetivamente para o acesso da população das regiões Norte e Nordeste ao tratamento antirrábico, tornando esse acesso mais rápido, mais fácil e menos oneroso para os governos dos estados vizinhos.

4.1.5 O início das campanhas antirrábicas

Como mostra o tópico 4.1.2.3, a eliminação de cães como forma de controle da raiva tinha opositores. A medida se mostrava de eficiência restrita localmente e não era duradora. Em outros países do mundo, também havia rejeição à eliminação de cães. Desde 1921, se estudava no Japão e nos Estados Unidos uma vacina contra a raiva canina, em dose única anual, visando eliminar a mortalidade desses animais. No Alabama (Estados Unidos) em 1925, a média anual de pessoas mordidas por cães era de 400 e a média de cães positivos para raiva era de 140. O Serviço Sanitário daquele estado passou a vacinar os cães preventivamente contra a raiva, uma vez que a população se opunha à sua eliminação (*O Brazil-Médico*, 1925, ed. 02-03; 1926, ed. 1-04).

No Brasil, em 1928, começou a ser discutida, por autoridades sanitárias, a vacinação preventiva e massiva de cães contra a raiva, a exemplo do observado no Japão e Estados Unidos, associada a outras medidas como a eliminação de cães errantes, a imposição do uso de açaimo (focinheira) e taxas aos proprietários que não registrassem e não fizessem uso do açaimo em seus cães (*O Brazil-Médico*, 1928, ed.40).

Em 1938, no Rio de Janeiro, já se vacinava os cães contra a raiva, utilizando uma vacina que garantia uma imunidade de oito meses para o animal vacinado. A vacina era gratuita para os cães e era efetuada no ato da matrícula dos animais pelos proprietários (*Diário Carioca* – RJ, 1938, ed.3.053).

No início dos anos 1950, a vacinação da população canina em campanhas já demonstrava ser uma opção para o controle da doença e a ideia de campanhas vacinais antirrábicas feitas em domicílios começava a surgir, pois

esperar que a população levasse espontaneamente seus cães para matricular e vacinar não estava se mostrando eficaz. A vacinação canina já era obrigatória em muitos países; entretanto, nem todos aceitavam essa medida como medida eficaz no controle da raiva ou questionavam sua exequibilidade. Em 1958, as autoridades de saúde do Amazonas alegavam que:

> [...] o processo mais prático para controle da raiva é eliminar os cães vadios... um sentimento errado e exagerado dificulta o controle... a vacinação dos cães não controla a raiva porque não é nem altamente efetiva nem permanece protetora dos mesmos. Além disso poucos cães são vacinados devido à grande dificuldade que oferece o trabalho e a falta de interesse dos donos (BNDigital, Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia, 1958, ed.1). Segundo Francisconi (1968), a vacinação dos cães (de longe o maior transmissor entre nós do continente americano), é algo, por hora, irrealizável.

Entretanto, alguns estados e municípios brasileiros já encaravam esse desafio. No município de Campinas (SP), segundo Rodrigues et al. (2017), por decreto municipal de 1933, foi criada a Inspetoria Municipal de Veterinária, que tinha, à época, funções semelhantes às de um Centro de Controle de Zoonoses, sendo a principal delas a fiscalização de cães e a vacinação destes contra a raiva. Em 1934, em outro decreto municipal, foi estabelecido, de forma obrigatória, o registro de todos os cães e a vacinação dos mesmos contra a raiva. Em 1953, foi instituída a vacinação pública e gratuita contra a raiva em cães no município, antes mesmo da obrigatoriedade da vacinação em todo o estado de São Paulo, que foi regulamentada em 1954, através da Lei nº 2.858 (São Paulo, Lei nº 2.858, dez. 1954).

O estado do Paraná foi exemplo na aplicação das medidas de controle da raiva e, segundo o veterinário responsável pela campanha de vacinação antirrábica canina na época, Salvador F. Basile, o estado, desde 1952, já possuía o primeiro serviço de profilaxia da raiva organizado no Brasil. Os cães eram vacinados gratuitamente no Instituto Pasteur de Curitiba. Em 1956, com a campanha descentralizada, 12 mil cães foram vacinados na capital, Curitiba, subindo para 17 mil cães em 1957 e mais 59 mil no interior do estado. Os jornais davam ampla publicidade às campanhas, acompanhando seu progresso, e faziam a divulgação dos postos nos bairros (*Diário da Tarde* – PR, 1956, ed.2.016; *O Dia* – PR, 1956, eds. 10.352, 10.354, 10.366).

Em 1959, na campanha de Curitiba, foram vacinados 30 mil animais. A campanha anual era realizada em postos distribuídos pela cidade, nos meses de agosto e setembro. Fora desses meses, o serviço atendia em domicílio, quando solicitado pelo munícipe (*A Divulgação* – PR, 1960, ed.149). Em 1967, a campanha vacinava quase mil animais por dia em 58 postos espalhados pela cidade de Curitiba. Além da imprensa, os responsáveis pela campanha solicitavam a colaboração dos professores na divulgação da campanha junto aos alunos, esclarecendo a importância da vacinação dos animais (*Diário da Tarde* – PR, 1967, ed.21.150).

Independentemente de ter sido esta a primeira campanha antirrábica canina massiva organizada por bairro, levando a vacina para a proximidade da moradia do proprietário do animal, este modelo seria adotado para todo o Brasil, pelo Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), assim como a integração das atividades.

4.1.6 A legislação sobre o controle da raiva urbana e da população animal

O tópico 4.1.2.3 mostra que, no século XIX, os Códigos de Posturas de algumas cidades brasileiras já exigiam a matrícula dos cães e a identificação do proprietário através de placas de metal nas coleiras; previam a aplicação de multas para a retirada de cães apreendidos soltos nas vias públicas e, em alguns casos, a prisão dos proprietários que não obedecessem às normas de conduta estabelecidas no código. A legislação no século XX repetia essas mesmas medidas; entretanto, com as campanhas antirrábicas regulares, a partir da metade do século, campanhas estas que se tornaram anuais e massivas com a adoção do PNPR, em 1973, e com o implemento do oferecimento do tratamento às vítimas de mordeduras, entre outras medidas, permitiram o maior controle da doença. Dessa forma, a legislação sobre o tema no século XXI se tornou mais abrangente e complexa.

No município de São Paulo (SP), a Lei nº 143, de 1895, proibiu cães soltos nas ruas sem estarem açaimados (com focinheira). A Lei nº 390, de 1899, criou depósitos de animais e organizou o serviço de extinção de cães. No mesmo ano, os atos n.36 e n.63 do prefeito dispuseram sobre a destinação de cães apreendidos soltos nas ruas, sem estarem açaimados, cujos proprietários

não pagassem o imposto devido e estabeleciam o prazo de três dias para se conservarem no depósito os cães apreendidos nas ruas e praças da cidade. A Lei nº 132, de 1902, versa sobre a apreensão, venda e matança de cães em consolidação ao estabelecido pelos atos n.60, de 1899, e n.90, de 1900, sobre o mesmo tema (São Paulo, Lei nº 132, mar. 1902).

Em Maceió (AL), o Decreto nº 25, de 1905, determinava que os cães deviam ser matriculados e previa multa para os proprietários que não matriculassem seus animais. Proibia a permanência de cães vadios nas ruas da cidade sem estarem açaimados, e determinava que os cães seriam recolhidos ao depósito municipal. No caso dos cães apreendidos, não matriculados, o dono deveria pagar a taxa de matrícula e as diárias e, para os cães matriculados, os donos pagariam apenas as diárias. Se o cão tivesse mordido alguém na via pública, seria recolhido e, se manifestasse algum sintoma de hidrofobia, seria morto. Os cães não reclamados em cinco dias eram mortos (*Gutenberg* – AL, 1905, ed.119).

Em Minas Gerais, a Lei nº 872, de 1924, no artigo 10, autorizava a instituição do serviço antirrábico na capital do estado e a Lei nº 1.026, de 1928, autorizava a criação e organização de cinco institutos para o tratamento da moléstia da raiva (Minas Gerais, Lei nº 872, set. 1924, Lei nº 1.026, set. 1928).

Também já havia esforços para se coibir os abusos e maus tratos aos animais como previsto na Lei nº 183, de 1895, do município de São Paulo. A União Internacional de Proteção Animal (UIPA), por determinação da Lei nº 577, de 1902, era responsável pelo serviço de matrícula dos cães nesse município e pela arrecadação do respectivo imposto, com direito à percentagem de 20% (São Paulo, Lei nº 183, out. 1895, Lei nº 577, maio 1902).

No Rio Grande do Sul, a prefeitura de Porto Alegre, através do Decreto nº 347, de 1946, estabelecia, no artigo 19, parágrafo 8 que: "Quem tiver animal atacado de raiva e não o abater ou não denunciar o fato à autoridade competente, ficará sujeito à multa". No parágrafo 9, a prefeitura anunciou a criação de um posto de vacinação de cães, cujo serviço seria prestado gratuitamente, no sentido de impedir a existência de animais domésticos não vacinados contra a raiva. A Lei nº 383, de 1950, nos artigos 233 e 236, tornou obrigatória a vacinação anual de cães contra a raiva, assim como sua matrícula, a qual os cães levariam na coleira, em pequena placa de metal, que deveria conter o carimbo da municipalidade e o número do registro e estabelecia que animais

apreendidos só poderiam ser restituídos após a vacinação contra a raiva (Porto Alegre, Decreto nº 347, set. 1946, Lei nº 383, mar. 1950).

Em Curitiba (PR), a Lei nº 52, de 1º de janeiro de 1958, previa a apreensão e o recolhimento ao depósito de todos os animais encontrados soltos nas ruas. Os cães só poderiam ser resgatados mediante vacinação antirrábica. O serviço de matrícula de animais com a respectiva vacinação antirrábica foi criado no mesmo ano pela Lei nº 91 (Curitiba, Lei nº 52, jan. 1958, Lei nº 91, 20 jul. 1948).

A matrícula dos cães junto aos órgãos públicos gerava uma sensação de controle da situação no que se referia à raiva. A mordedura infligida por um cão matriculado inspirava menos receio, pelo fato deste cão ter dono, de ter sido vacinado, da mordedura ter um caráter de fuga acidental e a saúde do cão mordedor poder ser acompanhada e atestada pelo proprietário. Já a captura de cães vadios era um recurso usado em todo o mundo.

Os institutos de Medicina e pesquisa reclamavam para si a posse dos cães capturados, após submetidos a observação e não reclamados, argumentando que, ao utilizá-los (para ensino e pesquisa), poderiam prestar "excelente serviço" (Leal, 1948).

Em 1953, a Lei nº 444, de Salvador (BA), instituiu o serviço de matrícula, vacinação antirrábica obrigatória e fiscalização de cães. A lei proibia a permanência de cães soltos e sem açaimos nas ruas da capital, "os cães serão conduzidos açaimados e presos a correntes ou correias". Os cães apreendidos só podiam ser restituídos após examinados pelos veterinários. Decorrido o prazo de cinco dias, cessavam os direitos sobre o animal apreendido, que era enviado a institutos científicos ou sacrificados, caso estivessem doentes. Os cães reconhecidamente atacados de raiva eram sacrificados, imediatamente. Se o animal houvesse mordido alguém ou fosse suspeito de raiva, ficava sob observação durante quinze dias (Salvador, Lei nº 444, nov. 1953).

Em 1954, o governo do estado de São Paulo tornava a vacinação anual de cães contra a raiva obrigatória através da Lei nº 2.858 e estabelecia ao proprietário a obrigação de vacinar no mínimo uma vez ao ano seu animal, recebendo o respectivo atestado e multa de mil cruzeiros por animal não vacinado, dobrada na reincidência (São Paulo, Lei nº 2.858, dez. 1954). Em 1955, a lei foi regulamentada pelo Decreto nº 25.198, prevendo o envio de relatórios municipais anuais de atividades e a instituição, pelos municípios, de

um cadastro dos cães, cabendo aos proprietários registrarem os animais novos e vaciná-los após o sexto mês (São Paulo, Decreto nº 25.198, dez. 1955).

A legislação estadual de São Paulo se mostrou bem detalhada, estabelecendo o período de observação de doze dias para animais suspeitos de raiva, de três meses para animais vacinados mordidos por animais suspeitos ou raivosos, o sacrifício de animais não vacinados suspeitos ou raivosos e a observação domiciliar de cães provenientes de zonas suspeitas. Estabeleceu também a captura de cães errantes e cães cadastrados abandonados, cabendo às prefeituras dar destinação aos mesmos, quando não resgatados pelos proprietários, em 72 horas. Outros pontos importantes estabelecidos na lei foram o uso obrigatório de coleira dos cães cadastrados com placa identificadora e a vacinação obrigatória de cães em trânsito, provenientes de outros estados, acompanhando turistas, romeiros, caravanas etc. ou participantes de concursos e exposições (São Paulo, legislação).

Dois pontos são originais e relevantes nesta lei: a participação da UIPA, entidade de proteção animal na discussão, e a obrigatoriedade de as prefeituras realizarem campanhas educativas sobre as medidas previstas na lei, contemplando o risco da difusão e prevenção de doenças nas quais o cão atuasse como portador, veiculador ou intermediário (São Paulo, legislação).

No Brasil, a participação de entidades de proteção animal nas decisões envolvendo ações governamentais relacionadas aos animais se tornaria mais efetiva com o passar dos anos. As entidades se fortaleceram, conquistaram o respeito de uma parcela da sociedade sensível às questões de bem-estar animal e aumentaram sua influência nos setores decisivos do governo. No âmbito do controle da raiva, essa abertura para a maior participação das entidades foi possível por causa da diminuição do número de casos da doença em todo o mundo, em razão da efetividade e disponibilidade das vacinas humana e animal e do tratamento humano pré e pós-exposição. A relação homem-animal sofreria uma mudança, de uma relação de trabalho-guarda-afeto para uma relação predominantemente afetiva, na qual o bem-estar animal seria debatido intensamente e seus conceitos introduzidos nas ações de controle das zoonoses.

Questões como o sacrifício humanitário (eutanásia), apenas em circunstâncias específicas e restritas; o controle da população animal por castração (esterilização cirúrgica); programas de adoção incentivados por campanhas educativas visando à conscientização da população humana sobre o

abandono e maus tratos infligidos aos animais; uso de animais em pesquisas científicas, entre outros pontos, passaram a integrar a pauta de discussões nas décadas seguintes. No estado de São Paulo, a Lei nº 12.916/2008 proibiu a eutanásia de cães e gatos nos serviços municipais de controle animal, como forma de controle populacional. Algumas dessas novas atividades ou a realização delas já estavam sendo feitas a partir dos anos 1990 e resultaram em mudanças no perfil dos Serviços de Controle de Zoonoses, que são apresentadas no tópico 4.1.8.2 (São Paulo, Lei nº 12.916, abr. 2008).

4.1.7 O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR)

O PNPR, criado em 1973 (Portaria GM/MS nº 248, de 27/08/1973), transferiu para a esfera federal a organização e padronização das medidas relacionadas à raiva. Antes da sua criação, alguns municípios e estados já se organizavam e obtinham bons resultados no controle da doença. No estado do Paraná, o serviço de profilaxia da raiva já existia desde 1952, com a vacinação gratuita dos cães. Em 1956, a campanha de vacinação já era descentralizada (*Diário da Tarde* – PR, 1956, ed.2.016; *O Dia* – PR, 1956, ed.10.366). Em 1959, além da campanha descentralizada, nos meses de agosto e setembro, o serviço também era realizado no domicílio, quando solicitado pelo munícipe (*A Divulgação* – PR, 1960, ed.149). Em 1967, a campanha de vacinação de cães e gatos já contava com 58 postos distribuídos pela cidade de Curitiba (*Diário da Tarde* – PR, 1967, ed.21.150). A descentralização da campanha seria adotada para todo o Brasil, pelo PNPR.

A práticas das medidas no Paraná se justificava nos casos da doença registrados no estado. Em 1969, foram notificadas 8 mortes humanas e 212 casos de raiva animal. Em 1970, foram 11 mortes só em Curitiba. Essa situação preocupante fez com que, em agosto de 1970, Curitiba adotasse a integração das medidas e atividades de controle da raiva, sob a coordenação da Opas e da OMS, visando maior eficiência no controle da doença. Até aquele momento, no Paraná, a vacinação era realizada pela Secretaria da Agricultura, a fabricação de vacinas pelo Instituto de Biologia e Pesquisas, o tratamento humano era feito pela Secretaria da Saúde, através do Instituto Pasteur de Curitiba, e a captura de animais errantes era realizada pelas prefeituras (*Diário da Tarde* – PR, 1970, eds. 21.383, 21.440; 1971, ed.21.503).

Para Curitiba, algumas das metas do programa integrado eram: aumentar a cobertura vacinal, que era de 40%, atingindo e mantendo 60% por três anos; ampliar a captura de cães vadios e efetuar a captura de 25 mil cães por ano; observar clinicamente todo cão agressor; concentrar o atendimento nas áreas dos focos de raiva e atender 100% dos focos de raiva; submeter a exame laboratorial todo animal morto ou sacrificado; obter dados estatísticos para avaliação do programa e realizar educação sanitária. Ainda em 1970, o programa foi estendido à região metropolitana de Curitiba e, posteriormente, para todo o estado com a perspectiva de ter o programa totalmente introduzido em três anos. Para executar e acompanhar o desenvolvimento do programa foi formada a Comissão de Coordenação de Controle da Raiva. O Paraná foi o primeiro estado a ter um programa de controle integrado (*Diário da Tarde* – PR, 1970, eds. 21.383 e 21.440).

No final da década de 1960 e início da década de 1970, a raiva era epidêmica no Brasil. Em 1969, foram registrados 5.841 casos de raiva animal e 119 pessoas haviam morrido da doença no país. Neste ano, a raiva humana foi incluída entre as doenças de investigação epidemiológica obrigatória. Em 1970 e 1971, foram 121 e 112 óbitos humanos, respectivamente, no país (Araujo, 1977). Para formar uma base de dados, as Secretarias Estaduais da Saúde (SES) foram solicitadas a enviar ao Ministério da Saúde os dados sobre a doença do período de 1969 a 1971 (Diedrich; Predebon; Prato, 2013), surgindo o PNPR oficialmente em 1973.

O PNPR foi instituído por meio de um convênio entre o MS, o MAPA, a Central de Medicamentos, a Opas e a OMS, coordenado pela Fundação de Serviços de Saúde Pública do Ministério da Saúde, que, em 1990, foi englobada pela Fundação Nacional de Saúde (Schneider et al., 1996). Com sua criação, os estados que já tinham seus programas de controle e comissões estaduais tiveram que se adequar às medidas preconizadas pelo programa. O Brasil passou a ter uma norma nacional para dar orientação e solução aos problemas relacionados à raiva nas diversas regiões do país.

A introdução do PNPR foi gradual e apenas em 1977 o programa atingiu todos os estados e territórios federais (ibidem). Até o final da década de 1970 e início da década de 1980, os números de raiva humana permaneceram altos (tópico 4.1). A redução expressiva dos casos humanos e caninos ocorreu após uma década da introdução do PNPR.

A introdução do PNCR permitiu elaborar as normas técnicas para o controle da raiva; normatizar a produção de imunobiológicos e sua distribuição para as Secretarias Estaduais de Saúde; realizar capacitação técnica e organizar um sistema de vigilância epidemiológica, incluindo a profilaxia humana e a vacinação de cães e gatos; viabilizar o diagnóstico laboratorial; ampliar a rede de laboratórios e instituir os Centros de Controle de Zoonoses (CCZ) em diversos estados (ibidem).

Dentre as normas previstas no PNPR estava a padronização dos imunobiológicos utilizados no controle da doença. O esquema de vacinação foi reavaliado, com vistas a diminuir o número de doses utilizadas no tratamento e purificar a vacina visando diminuir os riscos de reações adversas. Não havia um consenso quanto ao número de doses da vacina, em geral 30 doses de vacina eram usadas nos casos considerados graves. Em casos de mordeduras mais leves, o número de doses podia variar de 15 a 24 doses (tópicos 2.1 e 2.2).

No estado de São Paulo, os dados do Instituto Pasteur e do Hospital Emílio Ribas, apresentados no Quadro 4.6, mostram a ocorrência de óbitos de raiva humana no estado a cada década, a partir de 1903. Segundo Takaoka (1998, 2003) mesmo com eventuais falhas de informação, é possível observar a tendência de aumento do número de casos de raiva humana no decorrer das décadas até 1972. A década seguinte, de 1973 a 1982, compreende a criação do PNCR e do Programa Estadual de Controle da Raiva (PECR), ambos em 1973, sendo que o programa estadual surgiu a partir da formação de uma Comissão Permanente de Controle da Raiva, com a presidência do médico Otto Bier (Teixeira, 1995). A partir dessa década, iniciou-se um período de diminuição significativa no número de casos de raiva humana no estado.

O coeficiente de incidência (CI) da doença por 100 mil habitantes, dado mais específico que o número absoluto, também mostra a tendência de diminuição do número de casos na capital do estado de São Paulo, a partir

Quadro 4.6 – Número de casos de raiva humana por década, 1903 a 2003. Estado de São Paulo, Brasil.

Década	1903-1912	1913-1922	1923-1932	1933-1942	1943-1952	1953-1962	1963-1972	1973-1982	1983-1992	1993-2003
Óbitos	49	60	90	84	166	217	244	176	16	4

Fonte: TAKAOKA (1998, 2003).

da década de 1970, com a introdução do PNCR e do PECR. No período de 1903 a 1928, o CI foi de 0,43, e 1925 foi o ano com maior número de casos (22). No período de 1919 a 1938, o ano com maior número de casos foi 1937, com 8 mortes, e o CI foi de 0,69. A partir de 1969, apenas em dois anos, o CI da capital foi acima de 0,10; em 1972 com valor de 0,19 e 1973 com valor de 0,16 (Takaoka, 1998, 2003).

Os dados também permitem perceber que o número de municípios que registraram casos humanos, no estado de São Paulo, apresentou ampla redução. No período de 1975 a 1982, foram registrados 137 óbitos ocorridos em 66 municípios, média de 17 casos/ano, enquanto no período seguinte, de 1983 a 2000, foram registrados 19 óbitos em 18 municípios. Em 1981, o estado de São Paulo atingiu 70% de cobertura vacinal canina e, em 1983, 100% dos municípios do estado realizavam a campanha anual de vacinação contra raiva (Takaoka, 1998, 2003). Esses dados mostram o efeito da descentralização das ações de controle da doença com a criação de CCZs ou Unidades de Vigilância em todos os municípios do estado (Vianna et al., 2006).

4.1.8 Os Centros de Controle de Zoonoses (CCZ)

Quando da sua criação, os CCZs tinham suas ações voltadas para o recolhimento, a vacinação e a eutanásia de cães, com vistas ao controle da raiva, e sua criação foi fundamental para o controle da raiva no país, considerando a situação epidemiológica da doença naquele momento. O controle dessa zoonose impulsionou a criação de CCZs em todo o Brasil, havendo depois uma diversificação das zoonoses atendidas e das atividades executadas, atendendo às necessidades regionais. Anteriormente aos CCZs, os canis públicos, nas principais capitais, eram responsáveis pelo recolhimento de cães errantes (Brasil-MS, 2016a).

Os CCZs brasileiros, em especial de São Paulo, Rio de Janeiro e Brasília, foram os primeiros da América Latina a se tornaram modelos internacionais. Através dos CCZs, as atividades de vacinação de cães e gatos iniciadas nas áreas urbanas e metropolitanas foram descentralizadas para as cidades do interior e zonas rurais, atingindo a totalidade dos estados a partir de 1977, quando então se realizou a primeira campanha de vacinação em massa em todo o Brasil. Para a realização das campanhas anuais de vacinação

antirrábica em massa, era necessário o envolvimento de várias instituições, como as universidades, o Ministério da Agricultura, as Forças Armadas e a rede da Fundação Nacional de Saúde nos estados do Norte e Nordeste (Schneider et al., 1996).

Os CCZs representavam a estrutura física básica para desenvolver as atividades preconizadas no PNPR: ações de controle de populações animais; a observação clínica de animais envolvidos em agressões a humanos (mordedura, lambedura ou arranhadura), em local adequado e isolado ou, ainda, que apresentasse mudança brusca de comportamento e/ou sinais e sintomas compatíveis com a raiva; a coleta e o envio de amostras para diagnóstico; a eutanásia; a disponibilização, para a população, de um posto fixo para vacinação contra raiva o ano todo; o registro dos animais e seus proprietários e a elaboração e aplicação de programas de educação em saúde dirigidos à vigilância ambiental, ao controle e proteção animal (Reichmann et al., 2000; Brasil, 2016a).

O programa previa ainda que o diagnóstico de raiva em amostras do sistema nervoso central (SNC) de cães e gatos com sintomas compatíveis com a doença, que viessem a óbito ou que fossem submetidos a eutanásia, seria realizado nos CCZs que dispusessem de laboratório referenciado ou em laboratórios de referência da rede credenciada da doença (Brasil, 2016a).

A educação em saúde passou a ser desenvolvida nos CCZs, com papel de destaque nas medidas de controle da doença, não se restringindo mais apenas ao controle de cães e gatos, focando no cuidado com cães soltos e livres nas ruas, cuidados com ferimentos causados por cães e gatos, cuidados para evitar o contato com morcegos, tanto de pessoas como de cães e gatos, esclarecendo quanto à gravidade da doença e às medidas de prevenção (ibidem).

O CCZ da capital de São Paulo foi inaugurado em 1973. A situação epidemiológica da doença nos anos anteriores à sua inauguração era grave. Na década de 1960, a cidade vivia uma epidemia de raiva animal, com uma média superior a 900 casos a cada ano, e uma média anual de 15 a 20 casos de raiva humana. No período de 1970 a 1974, a cidade registrou 43 óbitos humanos, sendo 6 em 1970 e 1971, 14 em 1972, 11 em 1973 e 6 em 1974. O Hospital Emílio Ribas, referência para a doença na cidade, atendeu 141 pessoas com diagnóstico de raiva no período de 1962 a 1971, procedentes da região metropolitana de São Paulo (Araujo, 1977). Em 1974, foi inaugurado o Laboratório de Raiva, o primeiro do Brasil em um CCZ. O diagnóstico

era feito inicialmente pela técnica Sellers, que foi substituída em 1977 pela Imunofluorescência Direta (IFD), técnica padrão recomendada pela OMS, conferindo maior especificidade e sensibilidade ao diagnóstico de raiva, além de torná-lo mais rápido e de realização mais prática. Como o conjugado antirrábico usado nessa técnica era importado e limitava, pelo custo, o número de amostras processadas, em 1984, o laboratório de Imunologia do CCZ-SP passou a produzir esse reagente, tanto para consumo interno quanto para fornecimento para laboratórios da rede nacional de diagnóstico e instituições de ensino e pesquisa. A cidade registrou o último caso de raiva humana em 1981, e o último caso de raiva em animal doméstico, autóctone, em 1983 (São Paulo, 2003).

Nos anos que se seguiram, outros CCZs foram instalados em diversas capitais do país, se estendendo depois para o interior dos estados. A partir da década de 1990, o Ministério da Saúde sistematizou a aplicação dos recursos para apoiar os municípios na criação e introdução de unidades de zoonoses integradas ao Sistema Único de Saúde (SUS). Essas unidades estão localizadas principalmente em capitais, regiões metropolitanas, municípios sedes de regionais de saúde, municípios de fronteira e em alguns municípios mais populosos (Brasil, 2016a). Em 1995, o Brasil já dispunha de 59 Centros de Controle de Zoonoses (4 no Norte, 11 no Nordeste, 4 no Centro-Oeste, 38 no Sudeste, sendo 34 em São Paulo, e 2 no Sul). Em 2006, o Brasil somava 240 CCZs (Vianna et al., 2006).

Por meios das portarias nº 758 e 1.138, de 2014, o Ministério da Saúde redefiniu as ações e os serviços de saúde voltados para vigilância, prevenção e controle de zoonoses e de acidentes causados por animais peçonhentos e venenosos, de relevância para a saúde pública, estabelecendo as atividades que continuariam sendo desenvolvidas nos CCZ, que passaram a ser denominados de Unidades de Vigilância de Zoonoses (UVZ). Essa redefinição se mostrou necessária em razão das atividades de proteção animal que estavam sendo desenvolvidas em paralelo nos CCZs e que foram então definidas em um serviço distinto. Em 2016, eram 277 UVZs distribuídas por todo o país, porém concentradas na Região Sudeste (151, representando 54,5%). No Nordeste, eram 49 (17,7%), 27 na Região Sul (9,5%), 26 na Região Norte (9,4%) e 24 na Região Centro-Oeste (8,7%) (Andrade Filho, 2019). A separação desses dois serviços é apresentada no tópico 4.1.8.2.

4.1.8.1 As campanhas nacionais de vacinação antirrábicas

A principal atividade dos CCZs nos anos 1980 e 1990 eram as campanhas antirrábicas anuais que cresciam a cada ano, objetivando a meta de cobertura de 80% da população animal, especialmente a canina. A campanha do município de Curitiba (PR) que, em 1959, atingia 30 mil animais, em 1979 resultou na vacinação de 115 mil animais, com projeção de 150 mil para 1980 (*A Divulgação* – PR, 1960, ed.149; *Correio de Notícias* – PR, 1980, ed.839). Em Minas Gerais, em 1975, apenas 28 municípios participavam da campanha de vacinação antirrábica, o que correspondia a 3,9% dos municípios do estado, totalizando 175.833 animais vacinados. Em 1986, 682 municípios participaram da campanha, o que correspondia a 94,5% dos municípios do estado, com 1.201.923 animais vacinados (Luz, 1988). O município de São Paulo, nos anos 1990, contava com mais de mil postos de vacinação distribuídos por toda a cidade, mantendo uma cobertura vacinal de 70%, com uma média de 800 mil vacinações, para uma população estimada em 1 milhão e 200 mil cães. A vacina utilizada durante todo esse período foi a Fuenzalida-Palacios modificada, de vírus rábico inativado, produzida em cérebro de camundongos lactentes, fabricada pelo laboratório do Tecpar – Instituto de Tecnologia do Paraná (São Paulo, 1993).

As campanhas antirrábicas no Brasil eram, portanto, eventos gigantescos. O Governo Federal realizava campanhas de divulgação do programa de controle de raiva na época das campanhas de vacinação canina, utilizando rádio, televisão e outros meios como sistemas locais de alto-falantes (Schneider et al., 1996). No nível local, era feita a colocação antecipada de faixas e/ou cartazes nos postos de vacinação e no comércio das proximidades, com os dias e horários de funcionamento daquele posto.

Em 2008, a campanha no município de São Paulo foi realizada de forma descentralizada em 28 regiões do município, o que permitiu aumentar para 1.987 os postos de vacinação. Foram vacinados 879.405 cães e 187.255 gatos, totalizando 1.066.660 animais. A cobertura foi de 56,58% para cães e 79,17% para gatos, considerando a razão de 1 cão para 7 pessoas e 1 gato para 46 pessoas (Silva; Paranhos; Mendes, 2010).

No município de São Paulo, o número de animais vacinados nas campanhas anuais continuou aumentando até 2009, quando atingiu 1.113.530 animais, o maior número em toda a série histórica do CCZ-SP, o que pode

ser observado principalmente pelo aumento do número de gatos vacinados (18%) em relação ao ano anterior (Tabela 4.3). Em 2010, teve início, no Brasil, o uso de vacinas caninas produzidas em cultivo celular e, devido ao alto número de reações vacinais (acima dos números registrados na série histórica), a campanha foi interrompida. Em 2011 e 2015, a campanha não foi realizada (São Paulo, 2019).

Na Tabela 4.3, na qual são apresentados os números de cães e gatos vacinados entre 2006 e 2018 no município de São Paulo, observa-se que, após a suspenção da campanha em 2010, houve uma diminuição do número de cães vacinados, voltando a crescer novamente a partir de 2016, porém com números inferiores aos registrados em 2009. Houve um aumento do número de gatos vacinados entre 2016 e 2018 (ibidem).

Tabela 4.3 – Número de cães e gatos vacinados no município de São Paulo, 2006 a 2018.

Ano	Cães	Gatos	Total
2006	898.927	148.453	1.047.380
2007	914.741	173.865	915.779
2008	879.405	187.255	1.066.660
2009	892.378	221.152	1.113.530
2010	197.140	50.410	247.550
2012	701.805	216.355	918.160
2013	662.921	195.813	858.734
2014	538.662	170.866	709.528
2016	604.146	225.231	829.377
2017	666.810	264.320	931.130
2018	649.632	302.923	952.555
Total	**7.606.567**	**2.156.643**	**9.590.383**

Fonte: São Paulo (2019).

A vacinação massiva de cães e gatos, com a cobertura vacinal mínima de 70%, permitiu, ao longo dos anos, alcançar uma redução significativa na incidência da raiva canina e, em consequência, da raiva humana no Brasil. Até 2018, o Brasil realizava campanhas de vacinação canina e felina anuais, em todo o território nacional, à exceção da Região Sul do país. Os estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul não realizam campanhas de vacinação anuais canina e felina desde 1995 e o estado do Paraná as realizou até 2015.

Em 2019, a campanha de vacinação antirrábica ficou restrita às áreas de maior risco para a raiva, sendo realizada nos estados de Maranhão, Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Rondônia e Acre (Brasil-MS, 2022). No Estado de São Paulo, as campanhas foram suspensas em 2020, sendo mantida a vacinação de rotina. (Instituto Pasteur, 2020).

4.1.8.2 A mudança de perfil dos CCZs e serviços antirrábicos

A eliminação de cães, medida amplamente utilizada como ferramenta para o controle da circulação do vírus da raiva, nos séculos anteriores, permaneceu em uso até o início do século XXI. Como exemplo da amplitude dessa ferramenta, no Brasil, em 2004 e 2005, foram sacrificados nos CCZs e serviços antirrábicos, 233.140 e 205.365 cães, respectivamente (Opas, 2006).

Com a diminuição do número de casos humanos da doença; o controle da raiva nas populações canina e felina; o fortalecimento das entidades protetoras dos animais e das Organizações Não Governamentais (ONGs) e a pressão da opinião pública, ampliou-se a discussão das questões relativas ao bem-estar animal. Segundo Rodrigues et al. (2017), se referindo à cidade de Campinas (SP):

> [...] um dos questionamentos feitos era o porquê se mantinham ativas condutas executadas durante décadas, como o recolhimento de grande quantidade de cães soltos às vias públicas, sendo que não mais existia no município justificativa epidemiológica para tal, ou seja, casos de raiva em cães e gatos infectados pela variante viral canina.

Novos conceitos foram incorporados e novas atividades foram introduzidas nas instituições que faziam o controle das zoonoses, levando a uma mudança de perfil dessas instituições. Como exemplo dessa mudança de perfil, em 2001, foi estabelecido o Programa Permanente de Controle Reprodutivo de Cães e Gatos-PPCRCG, um serviço gratuito, introduzido no CCZ do município de São Paulo pela Lei nº 13.131/2001. De 2010 a 2019, mais de um milhão de cães e gatos foram esterilizados cirurgicamente, uma média anual de 90 mil castrações. Segundo Amaku, Dias e Ferreira (2009), modelos matemáticos indicam que a esterilização aplicada continuamente ao longo do tempo é capaz de reduzir a densidade populacional

canina, se não houver importação de animais de outras áreas. Entretanto, as atividades têm que ser constantes, pois uma redução de 20% só seria perceptível após 5 anos de campanhas de esterilização.

Os dados da esterilização cirúrgica na cidade de São Paulo entre 2007 e 2018, apresentados na Tabela 4.4, mostram um número crescente de cirurgias e um número maior de cirurgias em gatos nos últimos anos (São Paulo, 2019). A esse número devem ser acrescidas as esterilizações realizadas em clínicas veterinárias privadas, em ONGs e em entidades de proteção animal.

Tabela 4.4 – Número de esterilizações cirúrgicas em cães e gatos, município de São Paulo, Brasil, de 2007 a 2019.

Ano	Cães	Gatos	Total
2007	14.836	11.963	26.799
2008	7.779	8.252	16.031
2009	21.149	18.597	39.746
2010	25.900	23.413	49.313
2011	54.605	57.231	111.836
2012	54.438	60.711	115.149
2013	53.226	63.759	116.985
2014	31.438	40.436	71.874
2015	42.896	53.787	96.683
2016	38.720	51.120	89.840
2017	39.731	55.512	95.243
2018	44.612	59.231	103.843
Total	**429.330**	**504.012**	**933.342**

Fonte: São Paulo (município), Boletim CCZ/SP, 2019.

Leis semelhantes, de controle populacional de animais domésticos, foram adotadas em vários municípios do estado de São Paulo, até que, em 2008, a Lei estadual nº 12.916 proibiu a eutanásia de cães e gatos nos serviços de controle animal municipais do estado como forma de controle populacional. Em Curitiba (PR), a Lei nº 11.472/2005 instituiu a Campanha de Controle Populacional de Cães e Gatos, através da esterilização cirúrgica, voltada aos animais cujos proprietários possuíam baixa renda. Em Santa Catarina, a Campanha de Controle Populacional de Cães e Gatos, gratuita, realizada anualmente, foi instituída pela Lei nº 13.918/2006, voltada para animais de rua e proprietários de baixa renda, associada a campanhas educativas

de posse responsável (São Paulo, Lei nº 12.916, abr. 2018; Curitiba, Lei nº 11.472, jul. 2005; Santa Catarina, Lei nº 13.918, dez. 2006).

Outro exemplo da mudança de perfil dos CCZs foi a introdução, em 2002, no CCZ da capital de São Paulo, do projeto "Para viver de Bem com os Bichos", voltado para o público em idade escolar, como parte das atividades de educação em saúde, visando à promoção do conceito de posse responsável e aperfeiçoamento da interação homens-animais domésticos. No período de 2002 a 2008, 1.605 escolas municipais, estaduais ou privadas foram visitadas e o projeto atingiu 180 mil alunos (Viaro, 2009).

Em 2009, a Lei nº 15.023, do município de São Paulo, instituiu o Programa Municipal de Proteção e Bem Estar de Cães e Gatos (PROBEM), de forma integrada ao CCZ, estabelecendo as diretrizes para a execução do Programa de Saúde Animal (PSA) e tendo como pontos principais: a guarda responsável; a esterilização programada; o registro de animais; a adoção responsável e o recolhimento de animais soltos de forma seletiva, sem prejuízo das ações de vigilância, prevenção e controle das zoonoses, doenças transmitidas por vetores e outros agravos provocados por animais (São Paulo, Lei nº 15.023, nov. 2009). Nos anos subsequentes, leis adotando essas diretrizes foram aprovadas em municípios de todo o Brasil. Os dados da adoção de cães e gatos no CCZ-SP, no período de 2008 a 2018, são apresentados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5 – Número de adoções de cães e gatos no CCZ do município de São Paulo, 2008 a 2018.

Ano	Cães	Gatos	Total
2008	542	560	1.102
2009	544	637	1.181
2010	548	600	1.148
2011	521	574	1.095
2012	556	697	1.253
2013	681	662	1.343
2014	621	674	1.295
2015	635	570	1.205
2016	700	401	1.137
2017	437	261	662
2018	235	268	568
Total	**6.020**	**5.904**	**11.989**

Fonte: São Paulo (capital), Boletim CCZ/SP (2019).

A eliminação de cães utilizada como ferramenta para diminuir a população canina é, atualmente, vetada em muitas cidades e estados brasileiros. Minas Gerais, por meio da Lei nº 21.970/2016, proibiu o extermínio de cães e gatos para fins de controle populacional, ao mesmo tempo em que aplicou medidas que fortalecem a posse responsável de animais, como a identificação de cães e gatos por meio de dispositivo eletrônico subcutâneo (chip), capaz de relacioná-los com seus responsáveis e armazenar dados relevantes sobre a sua saúde (Minas Gerais, Lei nº 21.970, jan. 2016).

A mesma lei de Minas Gerais estabeleceu que os animais recolhidos e não resgatados pelos seus responsáveis seriam esterilizados, identificados e disponibilizados para adoção. O uso de animais em pesquisa científica ou apresentação em evento de entretenimento foi proibida. A figura do cão ou gato comunitário foi reconhecida e definida como: "Entende-se por cão ou gato comunitário aquele que, apesar de não ter responsável definido e único, estabelece com a comunidade onde vive, vínculos de dependência e manutenção". Animais nessa condição devem ser esterilizados, identificados e devolvidos à comunidade de origem pelo órgão competente.

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria n° 5, de 2017, capítulo V, estabeleceu que: "o desenvolvimento e execução de ações, atividades e estratégias de controle da população de animais, que devam ser executadas em situações excepcionais, em áreas determinadas, por tempo definido, para o controle da propagação de zoonoses de relevância para a saúde pública".

Novamente, a legislação reflete a mudança da sociedade na sua relação com os animais, fruto do nível de desenvolvimento científico e tecnológico do conhecimento da doença, em paralelo às mudanças sociopolíticas e culturais da sociedade. Exemplo disso foi a alteração na Lei nº 12.854/2003, do estado de Santa Catarina, que instituiu o código de proteção aos animais, pela Lei nº 17.485/2018, que estabelece, no artigo 34-A: "cães, gatos e cavalos ficam reconhecidos como seres sencientes, sujeitos de direito, que sentem dor e angústia, o que constitui o reconhecimento da sua especificidade e das suas características face a outros seres vivos" (Santa Catarina, Lei nº 17.485, jan. 2018).

Apesar do esforço na conscientização da população e dos programas de posse responsável, adoção e esterilização animal, a Organização Mundial da Saúde estima que no Brasil existam 10 milhões de gatos e 20 milhões de cães abandonados. Em cidades de grande porte, estima-se que para cada cinco

habitantes, há um cachorro e, destes, 10% estão em condição de abandono. No interior, em cidades menores, a situação não é muito diferente. Em muitos casos, o número chega a 1/4 da população humana. Nas ruas, o cão vive em média dois anos e, nesse período, ele passa por inúmeras situações que colocam sua vida em risco, tais como atropelamento, doenças diversas (cinomose, parvovirose, leptospirose, erliquiose, entre outras), agressão de humanos e briga entre cães. A estimativa média de vida de um cão é de 10 a 15 anos. Como razões para o abandono, 20% das pessoas justificaram que o animal era destrutivo dentro de casa; 18,5% alegaram que o animal sujava a casa; 12,6% que era destrutivo fora de casa; 11,6% que tinha o vício de fugir de casa; 11,4% que era ativo demais; 10,9% que requeria muita atenção; 10,7% que latia ou uivava muito; 9,7% que mordia e 9% que era desobediente (*Correio Popular*, 2018; Lacerda et al., 2020). Esses dados mostram o longo caminho a ser percorrido no que se refere à conscientização humana sobre o abandono animal.

Segundo o Instituto Pet Brasil, o país tem uma população de 54,2 milhões de cães e 23,9 milhões de gatos. Desses, 5% (3,9 milhões) vivem em condição de vulnerabilidade. Levantamento feito pelo instituto, em 2018, apontou que 172 mil animais (96% cachorros e 4% gatos) estavam sob os cuidados de 370 ONGs, distribuídas por todo o Brasil, sendo 46% delas concentradas na Região Sudeste (Instituto PetBrasil, 2020).

No Brasil, o século XX termina com grande progresso no controle da doença. No período de 1996 a 1999, a média anual de casos humanos foi de 26, sendo o cão responsável pela transmissão de 73,1% dos casos, seguido pelo morcego com 10,3%, e o gato com 4,6%. A raiva canina também teve redução significativa. A média de 1.434 casos por ano, no período de 1980 a 1989, foi reduzida para 938 casos por ano no período de 1990 a 1999. As coberturas vacinais aumentaram, atingindo 84,7% em 1998 e 88,1% em 1999 (Araujo, 2002).

Da mesma forma que o Brasil, outros países da América Latina também introduziram programas semelhantes de controle da raiva, sob coordenação da Opas e OMS. O progresso no controle da raiva humana e animal no Brasil e na América Latina levou as autoridades de saúde de vários desses países, reunidas em 1983 em Guaiaquil (Equador), a estabelecerem a meta de eliminar a raiva humana das grandes cidades da América Latina até o final da década de 1980, com o apoio e coordenação da Opas. No ano anterior

à reunião, 1982, haviam ocorrido 355 casos de raiva humana na América Latina (Rolim, 2011).

Essa meta, entretanto, não foi alcançada e, nas reuniões seguintes, as autoridades sanitárias reconheceram o cão como o principal transmissor da doença para humanos. Novo compromisso foi estabelecido de eliminar a raiva humana transmitida por cães até o ano de 2005. Embora novamente a meta não tenha sido atingida, houve uma redução de 91% no número de mortes (355 em 1982 para 35 em 2003), e uma redução significativa (93%) no número de casos de raiva canina, de 15.686 (1982) para 1.131 casos (2003). No ano de 2005, os resultados positivos obtidos até aquele momento levaram os representantes dos países presentes a estabelecerem o ano de 2012 como nova meta (Opas, 2005; Rolim, 2011).

Em 2017, foi anunciada a maior iniciativa global já realizada de combate à raiva, como parte da abordagem Saúde Única, reunindo a OMS, a OIE, a FAO e a GARC. Juntas, as instituições estabeleceram, com todos os estados membros participantes, uma meta global de zero mortes humanas mediada por cães até 2030. A ideia é abordar a doença como um todo, envolvendo os vários setores, e o componente essencial é a vacinação canina. A iniciativa defende que o mundo tem conhecimento, tecnologia e vacinas necessários para eliminar a raiva (Fiocruz, 2017; Taylor et al., 2021).

4.1.9 O estudo da raiva em outros institutos brasileiros

Museu de Biologia Professor Mello Leitão – Instituto Nacional Mata Atlântica (INMA) (Espírito Santo)

O Museu de Biologia Professor Mello Leitão, localizado na cidade de Santa Teresa, no Espírito Santo, foi construído na Chácara Anita, de propriedade da família de Augusto Ruschi, e inaugurado em 26 de junho de 1949, como um museu privado para receber sua coleção pessoal da fauna brasileira. Considerado o primeiro ecologista brasileiro, Ruschi deu o nome ao museu em homenagem ao seu professor e incentivador, o zoólogo Candido Firmino de Mello Leitão da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, onde Ruschi trabalhou como botânico e professor. Sua contribuição na área de raiva está relacionada aos estudos realizados com morcegos em cativeiro

construído na área do museu em 1952 (Capítulo 3, "História da raiva em morcegos"). No seu acervo de aproximadamente 40 mil exemplares da fauna brasileira, são encontrados 1.300 espécimes de morcegos de 40 espécies. O museu foi doado por Ruschi ao governo brasileiro em 1984 e, em 2014, como museu público federal, foi incorporado ao Instituto Brasileiro de Museus com a denominação de Instituto Nacional Mata Atlântica (INMA – YouTube).

Instituto Parreiras Horta (Sergipe)

O Instituto Parreiras Horta foi inaugurado em 5 de maio de 1924 no Sergipe. À época de sua fundação, o instituto tinha como principais atribuições o preparo e a distribuição das vacinas antivariólica e antirrábica. Realizava o tratamento das pessoas mordidas por animais suspeitos de raiva e o exame bacteriológico. Sobre o instituto, o governador do Sergipe relatou em 1923: "o novo instituto servirá ao mesmo tempo de Instituto Pasteur, Instituto Vacinogênico e laboratório de análises clínicas, bacteriológicas e químicas e também de pesquisas médicas, ficando o Sergipe dotado de um estabelecimento da maior eficiência contra a raiva e varíola, além de constituir um centro científico" (BNDigital, Mensagens do governador do Sergipe à Assembleia, 1923, ed.1). A estatística desse instituto, desde a sua fundação até 30 de junho de 1928, apresenta 333 pessoas tratadas, sem nenhum caso de morte por raiva entre os tratados, mostrando a importância da Seção Antirrábica no tratamento das pessoas vítimas de mordeduras suspeitas (BNDigital, Mensagens do governador do Sergipe à Assembleia, 1928, ed.1). O nome do Instituto homenageia o farmacêutico e médico do Instituto Oswaldo Cruz, Paulo de Figueiredo Parreiras Horta. Atualmente, o instituto faz parte da rede LACEN-Laboratórios Centrais de Saúde Pública do Ministério da Saúde.

Instituto Butantan (São Paulo)

No ano de 1899, um surto de peste bubônica, que se propagava a partir do Porto de Santos (SP), levou a administração pública estadual a criar um laboratório de produção de soro para combater a doença, o qual foi instalado na então Fazenda Butantan, na zona oeste do município de São Paulo. O primeiro diretor foi o médico pesquisador Vital Brazil Mineiro da Campanha,

que dirigiu o instituto até 1919. O instituto, à época denominado Instituto Seroterápico, tinha como função o preparo de soros e vacinas contra doenças epidêmicas que ocorriam no estado de São Paulo (Teixeira, 2006). Este foi o laboratório que deu origem ao Instituto Butantan que, em 23 de fevereiro de 2021, completou 120 anos de existência (Instituto Butantan – Histórico).

O Butantan é atualmente o maior produtor de vacinas da América Latina e o principal fornecedor de vacinas antirrábicas para o Ministério da Saúde. Em 2018, o MS e o instituto fecharam acordo para o fornecimento de 1,3 milhões de doses da vacina antirrábica inativada, o que corresponde à metade do total avaliado como necessário para atender à demanda no Brasil (Brasil-MS, 2018). A vacina antirrábica do Butantan é produzida em linhagem celular. O instituto também produz o soro antirrábico, que consiste em uma solução concentrada e purificada de anticorpos obtidos a partir do soro de equinos imunizados com antígenos rábicos (tópico 2.3). O soro é utilizado para profilaxia da raiva humana após a exposição ao vírus (Brasil-MS, 2017a).

Instituto Biológico (IB) (São Paulo)

O Instituto Biológico de São Paulo foi criado pela Lei nº 2.243, de 26 de dezembro de 1927, com o nome de Instituto Biológico e de Defesa Agrícola e Animal. Sua origem deveu-se à crise na cultura cafeeira com a broca do café, praga que acometeu os cafezais paulistas e que levou à constituição, pelo governo paulista, em 1924, de uma comissão científica voltada para combatê-la. A partir das ações dessa comissão, chefiada pelo médico baiano Dr. Arthur Neiva, em 20 de dezembro de 1926, o então Presidente de São Paulo, Carlos de Campos, enviou à Assembleia dos Deputados o projeto de criação do Instituto Biológico e de Defesa para a pasta da Agricultura (Rebouças et al., 2009).

Logo, o Instituto se tornaria um centro de referência em pesquisa e discussão da ciência. O primeiro diretor do instituto foi Arthur Neiva, que havia sido diretor do Serviço Sanitário do Estado de São Paulo entre 1916 e 1920. A construção do edifício próprio começou em 1928 e, em 1945, foi inaugurado o prédio localizado à Rua Conselheiro Rodrigues Alves (Instituto Biológico, 2013)

Em 1934, a defesa sanitária animal, até então atribuição da Diretoria de Indústria Animal do Ministério da Agricultura, passou a ser atribuição

exclusiva do Instituto Biológico. Em 2022, o IB continuou sendo habilitado pelo MAPA como instituição participante dos Programas de Saúde Animal, entre eles o de Controle da Raiva dos Herbívoros (Rebouças et al., 2009).

O veterinário e pesquisador Moacyr Rossi Nilsson, após um período de trabalho no Instituto de Biologia Animal da Universidade Federal Rural no Rio de Janeiro, com o também veterinário Renato Augusto da Silva, onde formaram um conceituado núcleo de pesquisa sobre Virologia Animal, foi trabalhar no Instituto Biológico em 1960, iniciando o diagnóstico e as pesquisas em raiva. A equipe de estudos em raiva era composta também pelos veterinários e pesquisadores Ewald Trapp e Washington Sugay. Essa equipe desenvolveu importantes pesquisas na área de Virologia Animal, ainda incipiente na época, e muitos pesquisadores especializados em raiva no Brasil foram capacitados, na década de 1970, por Nilsson e sua equipe (APAMVET, 2021).

Em 2002, quando da reorganização dos institutos de pesquisa da Secretaria de Agricultura e Abastecimento de São Paulo, várias unidades no interior do estado deixaram de fazer parte do IB e passaram a compor polos regionais, unindo-se às diversas instituições da Secretaria da Agricultura (Rebouças et al., 2009). Três destas unidades, localizadas nas cidades de Pindamonhangaba, Presidente Prudente e Araçatuba, realizavam o diagnóstico laboratorial da raiva, em colaboração com o programa estadual de controle da doença. A Seção de Raiva e Encefalites do Instituto Biológico é até hoje o laboratório de referência no diagnóstico de raiva para as amostras de animais herbívoros e suínos, enviadas pela Coordenadoria de Defesa Agropecuária do Estado de São Paulo.

Instituto Tecnológico do Paraná (Tecpar) (Paraná)

Fundado em 1940 com a denominação Laboratório de Análises e Pesquisas, nome alterado, em 1978, para Instituto de Tecnologia do Paraná-Tecpar, o instituto foi um dos maiores fabricantes da vacina de uso animal utilizada nas campanhas antirrábicas no Brasil (Tecpar – História). Os dados mostram o aumento do número de doses produzidas, conforme as campanhas antirrábicas foram sendo realizadas. Em 1972, o instituto produziu 120 mil doses de vacina, em 1973, foram 450 mil doses e, em 1974, 1.100 mil doses foram distribuídas para todos os estados brasileiros através da Central

de Medicamentos do Ministério da Saúde (*Diário da Tarde* – PR, 1975, ed.22.484). Em 1985, o instituto produziu 15 milhões de doses da vacina antirrábica, que foram distribuídas para todo o Brasil.

A instituição, nos anos 1980 e 1990, forneceu 60% da vacina antirrábica de uso humano utilizada no Brasil, mas atualmente só produz a vacina de uso veterinário. Em 2000, o Ministério da Saúde decidiu pela mudança de tecnologia na produção da vacina antirrábica humana, utilizando somente vacinas produzidas em cultivo celular (Tecpar – Imprensa-notícias).

O Tecpar produziu a vacina antirrábica veterinária até 2009. Em 2010, para atender às exigências do Ministério da Saúde de mudança de tecnologia, o instituto substituiu a vacina produzida pelo método Fuenzalida-Palacios pela produção da vacina em cultivo celular, e passou a produzi-la em parceria com a empresa Biovet (Tecpar – Imprensa-notícias).

Instituto Vital Brazil (Rio de Janeiro)

O instituto, de origem privada, foi fundado em 1919 pelo médico e cientista Vital Brazil Mineiro da Campanha, primeiro diretor do Instituto Butantan, com o nome de Instituto de Higiene, Soroterapia e Veterinária. Com sede em Niterói, Rio de Janeiro, o instituto tinha como função a produção de produtos veterinários, farmacêuticos, soros e vacinas, pesquisa e formação profissional, oferecendo bolsas de pesquisa a estudantes. A partir de 1957, a empresa se tornou majoritariamente do governo do estado do Rio de Janeiro (Instituto Vital Brazil, 2021).

O Serviço de Vacinação Antirrábico do Instituto utilizava a vacina Semple em substituição à vacina original de Pasteur. Brazil Filho e Leal (1932) publicaram estatística do uso dessa vacina no período de um ano no instituto, com 544 pessoas tratadas, sem nenhum acidente vacinal. Atualmente, o instituto permanece como um fornecedor de soro hiperimune contra a raiva, produzido em cavalos para o Ministério da Saúde, que o distribui para todo o Brasil. Nos anos de 2015 e 2016, a produção desse soro foi de 55.566 e 48.593 ampolas, respectivamente (ibidem).

Instituto Pinheiros Produtos Terapêuticos (São Paulo)

Inicialmente chamado de Laboratório Paulista de Biologia, foi inaugurado oficialmente em 1915, mas já existia desde 1912. O instituto era um estabelecimento privado, localizado em São Paulo, e teve sua origem em profissionais oriundos de institutos de pesquisa. O próprio Antônio Carini, diretor do Instituto Pasteur de 1906 a 1912, foi diretor da empresa em 1928, e Eduardo Vaz, fundador do instituto, era oriundo do Instituto Butantan (Gambeta, 1982; Ribeiro, 1996, 2008).

O instituto produzia a vacina antirrábica Fuenzalida-Palacios, de origem chilena, que substituiu a vacina Fermi, de origem italiana, nas campanhas antirrábicas realizadas no interior de São Paulo. Na década de 1930, o Instituto Pinheiros mantinha postos de vacinação antirrábica nas Santas Casas de Misericórdia do interior do estado de São Paulo (Ribeiro, 2008) e fornecia vacinas antirrábicas aos médicos do interior do estado (Vaz, 1936). A descentralização do tratamento antirrábico no estado de São Paulo é apresentada no tópico 4.1.4.

Instituto Adolpho Lutz (São Paulo)

O instituto foi fundado em 1892 na capital do estado de São Paulo, com o nome de Laboratório de Bacteriologia do Estado de São Paulo. O primeiro diretor foi o médico Félix Alexandre Le Dantec, que ficou apenas quatro meses na direção, sendo substituído pelo também médico Adolpho Lutz em 6 de abril de 1893, que ocupava a função de vice-diretor do instituto. Em 1893, a instituição passou a se denominar Instituto Bacteriológico do Estado de São Paulo. Lutz dirigiu o instituto até 1908, quando assumiu o cargo de professor de Zoologia Médica no Instituto Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro. Em 1940, como homenagem póstuma ao grande cientista, criador da Medicina Tropical, o estabelecimento foi denominado Instituto Adolfo Lutz. Ele teve em seu quadro funcional muitos cientistas reconhecidos, entre eles, Vital Brazil e Ivo Bandi (Varella; Vellos; Madureira, 2022).

Na área da raiva, em 1892, Lutz fez o diagnóstico de raiva em três gatos pela passagem da amostra em coelhos e cobaias, no então denominado Laboratório de Bacteriologia do Estado de São Paulo. Em 1908, Lutz detectou casos isolados de raiva em equinos em São Paulo e observou que

os equinos "sofriam muito de mordeduras de morcegos" (Brasil-Mapa, 1988); possivelmente essa foi a primeira publicação, no Brasil, relatando o isolamento do vírus de raiva em animais de produção, e Lutz, o primeiro pesquisador a relacionar os herbívoros e os morcegos, porém sem a inferência ao vírus da raiva.

Instituto Ezequiel Dias (Minas Gerais)

O instituto foi inaugurado em 3 de agosto de 1903 em Belo Horizonte, capital mineira, como a primeira filial do Instituto Manguinhos, do Rio de Janeiro, instalado à Rua da Bahia, onde hoje funciona a Biblioteca Pública Estadual Luiz de Bessa. Nos três primeiros anos, a atividade da filial se limitou à produção de vacinas contra as diferentes moléstias humanas e de animais, incluindo a antirrábica, além do preparo e conservação do soro antidiftérico e anticarbunculoso (Instituto Ezequiel Dias – História da Fundação).

Para diretor, foi escolhido o veterinário e pesquisador Ezequiel Caetano Dias, que tinha sido assistente acadêmico de Oswaldo Cruz em Manguinhos, no Rio de Janeiro. Ezequiel Dias foi diretor do instituto até 1922, ano da sua morte. Em sua homenagem, o instituto recebeu seu nome. Em 1936, o instituto, que era federal, foi transferido para o governo estadual mineiro por meio da Lei nº 64/1936 (ibidem).

Enquanto era instituto federal, ele tinha contrato com o governo estadual de Minas Gerais para realizar o tratamento antirrábico de pessoas vítimas de mordeduras por animais suspeitos na capital mineira. O interior do estado era atendido pelos Institutos Pasteur de Juiz de Fora e Varginha (tópico 4.1.4).

Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman (Rio de Janeiro)

Fundado em 1917, no Rio de Janeiro, para realizar o controle da tuberculose em bovinos e para prestar assistência médica veterinária aos burros de tração utilizados em serviços públicos, como a coleta do lixo, por exemplo. Em 1977, como homenagem ao veterinário Jorge Vaitsman, por muitos anos chefe do Laboratório de Diagnóstico de Raiva, o instituto recebeu seu nome. Atua no controle da raiva com atividades de vacinação, diagnóstico, educação, castração gratuita de cães e gatos, sorologia humana, além da observação

de animais suspeitos/agressores (Instituto Jorge Vaitsman – Centro de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman).

Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB) (Rio Grande do Sul)

O Decreto estadual nº 519 criou o Laboratório de Análises do Estado em 1902. A partir de 1926, começou a atuar como um Laboratório de Saúde Pública ligado administrativamente ao Departamento Estadual de Higiene e Saúde Pública e localizava-se na Praça da Matriz, nº 26, no centro de Porto Alegre. A Lei nº 314, de 6 de outubro de 1948, criou o Instituto de Pesquisas Biológicas – IPB. Atualmente denomina-se IPB-LACEN e integra o Laboratório Central do Estado e a rede de laboratórios de saúde pública (Mello, 2001; Rio Grande do Sul, Decreto nº 519, 1902, Lei nº 314, out. 1948).

O IPB foi responsável pela produção da vacina antirrábica para uso humano no Rio Grande do Sul a partir de julho de 1965, quando iniciou a fabricação da vacina Fuenzalida modificada, introduzindo à técnica de produção, a inativação do vírus por beta-propiolactona (PBL), em substituição à luz ultravioleta (UV), utilizada por Fuenzalida e Palacios em 1954. Em 1971, Markus, Jobim e Moura apresentaram o resultado de cinco anos de uso dessa vacina com apenas três casos leves de reação pós-vacinal em 53 mil pessoas que receberam dezesseis doses dessa vacina.

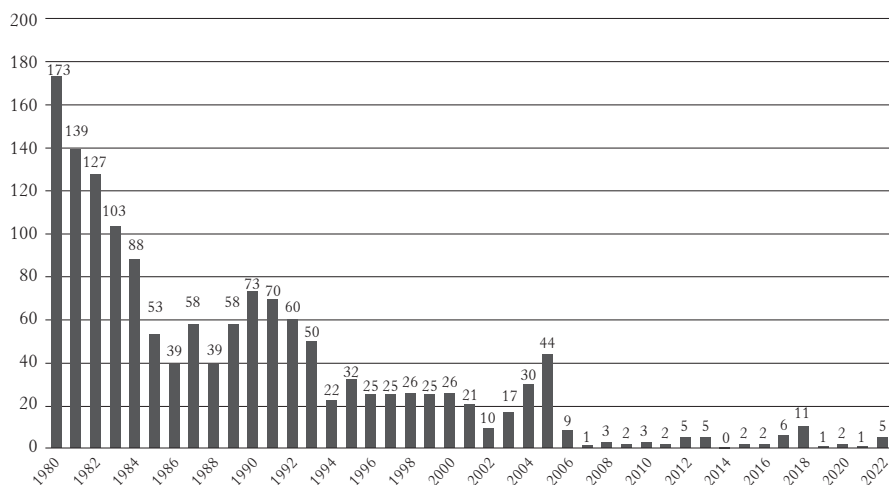
4.2 Dados epidemiológicos e estatísticos dos séculos XIX a XXI

4.2.1 Raiva humana

A série histórica dos casos de raiva humana do Brasil no período de 1980 a 2022 é apresentada no Gráfico 4.1. Ele mostra a significativa diminuição dos casos de raiva humana no país e a estabilização em números abaixo de 10 a partir do ano de 2006, com exceção de uma epizootia ocorrida no Pará em 2018.

Quando os dados de 1980 a 2020 são analisados por décadas, observa-se que no período entre 1980 e 1989 ocorreram 874 casos, no período seguinte, de 1990 a 1999, ocorreram 411 casos, de 2000 a 2009, 163 casos e, de 2010 a 2019, 50 casos. Em números absolutos, houve redução de 173 casos notificados em 1980 para 1 em 2019, 2 em 2020, 1 em 2021 e 4 em 2022 e 2 casos

em 2023 (número parcial até maio desse ano). O coeficiente de incidência no período de 2000 a 2005 foi de 0,842 casos (a cada 100 mil habitantes), no período de 2006 a 2011, o coeficiente foi de 0,0105 e, para o período de 2012 a 2017, o coeficiente foi de 0,0098 (Vargas; Romano; Mérchan-Hamann, 2019; Brasil-MS, 2022).

Gráfico 4.1 – Casos de raiva humana no Brasil, 1980 a 2022

Fonte: Brasil, SVS/MS, 2023, Tabela 2; Sirvera/Opas, 1970-2020

Os dados de raiva humana no Brasil, para o período anterior, de 1970 a 1979, totalizaram 1.140, média anual de 114 (Opas, 1982). A série histórica de 1970 a 2020 está disponível no Sistema de Informação Regional de Vigilância Epidemiológica da Raiva (Sirvera) da Opas e, em geral, são ligeiramente menores que os apresentados no Gráfico 4.1, elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde. Essa diferença ocorre, provavelmente, pelo envio de relatórios com dados parciais, não complementados posteriormente.

As campanhas anuais de vacinação de cães e gatos no Brasil, associadas às demais ações de vigilância e controle da raiva canina e felina, com destaque para a profilaxia antirrábica humana para pessoas expostas ao risco de contrair raiva, resultaram em redução no número de casos de raiva humana. Nos anos de 2016, 2017 e 2018, não ocorreram casos de raiva humana transmitida por cães. A raiva humana no Brasil atualmente ocorre com predomínio de casos esporádicos e acidentais (Brasil-MS, 2019).

Situações de casos humanos esporádicos ocorreram, por exemplo, nas regiões de fronteira do Brasil com países que ainda mantêm a raiva canina em situação endêmica. Quatro casos de raiva humana transmitidos por cães ocorreram em regiões de fronteira com a Bolívia nos municípios de Assis Brasil (AC) em 2000; São Francisco do Guaporé (RO) em 2001; Xapuri (AC) em 2004 e Corumbá (MS) em 2015. O município de Assis Brasil localiza-se na região denominada de tríplice fronteira entre Brasil, Peru e Bolívia (Vargas; Romano; Mérchan-Hamann, 2019). O último caso de raiva humana no estado de Mato Grosso do Sul havia sido registrado em 1994, e o caso de raiva humana de Corumbá, em 2015, foi o último caso no Brasil transmitido por variante canina.

Em 2015, ocorreram no Brasil, além do caso de Corumbá (MS) citado, dois casos de raiva humana na Paraíba, transmitidos por gatos, com variante viral identificada como de morcego. Em 2016, foram notificados dois casos de raiva humana, um em Boa Vista (RR), transmitido por felino, e um caso em Iracema (CE), por morcego. Em 2017, foram registrados 6 casos de raiva humana, 5 deles em decorrência de espoliação por morcegos *D. rotundus*: 3 deles no município de Barcelos (AM), 1 em Parnamirim (BA) e 1 em Ponte Alto do Tocantins (TO). O sexto caso ocorreu em Recife (PE), transmitido por um gato com variante AgV3 (Quadro 4.7) (Brasil-MS, 2023).

No ano de 2018, ocorreu um aumento no número de casos de raiva humana e onze casos foram registrados. Dez no Pará, sendo nove com histórico de espoliação por morcegos. O décimo primeiro caso foi de um homem morador do estado do Paraná, mas com registro de espoliação por um morcego em Ubatuba, no estado de São Paulo. No ano de 2019, foi registrado apenas um caso, no município de Gravataí (SC), transmitido por felino. Em 2020, foram registrados dois casos, um no município de Angra dos Reis (RJ), transmitido por morcego, e o segundo na cidade de Catolé do Rocha, na Paraíba, agredido por raposa. Em 2021, foi registrado um caso de raiva humana em uma criança de dois anos, no município de Chapadinha (MA), transmitido por raposa infectada com variante de canídeo silvestre (*C. thous*). Em 2022, cinco casos de raiva humana foram notificados, quatro em Minas Gerais em uma reserva indígena de Bertópolis, com histórico de espoliação por morcegos, e um em um adolescente de Brasília, agredido por um gato. Em 2023 (até maio), foram notificados dois casos de raiva humana, um na cidade de Mantena (MG), por manipulação de bovino infectado com

variante de morcego AgV3, e um caso no município de Cairús (CE), após contato com um sagui *C. jacchus* (Quadro 4.7) (Rio de Janeiro, 2020; Brasil-MS, 2023).

As regiões Norte e Nordeste concentraram a maioria dos casos de raiva humana notificados no Brasil nas últimas décadas. No período de 1990 a 2023 (até 16 de maio), os estados destas regiões registraram 26,2% e 55,4% dos casos, respectivamente. A Região Sudeste registrou 10,5% dos casos. A Região Centro-Oeste registrou 7,8% dos casos no período, com os últimos notificados em 2012 e 2015. A região Sul do país havia notificado o último caso de raiva humana em 1987, e, depois de 32 anos, registrou um caso em Santa Catarina em 2019 (Brasil-MS, 2023, Tabela 5).

Quadro 4.7 – Raiva humana no Brasil, por Unidade Federativa, espécie animal agressora e variante antigênica no período de 2010 a 2023.

UF	Ano	Nº casos	Espécie	Variante
Ceará	2010	1	Canina	AgV2
		1	Primata não humano	AgV sagui
Rio Grande do Norte		1	Morcego	AgV3
Maranhão	2011	1	Canina	AgV2
		1	Felino	
Maranhão	2012	2	Canina	AgV2
Ceará		1	Primata não humano	AgV sagui
Minas Gerais		1	Morcego	AgV3
Mato Grosso		1	Desconhecida	Desconhecida
Maranhão	2013	2	Canina	AgV2
		1	Primata não humano	AgV sagui
Piauí		1	Canina	AgV2
		1	Primata não humano	AgV sagui
Mato Grosso	2015	1	Canina	AgV 1
Paraíba		1	Felino	AgV 3
Roraima	2016	1	Felino	AgV 3
Ceará		1	Morcego	AgV 3

UF	Ano	Nº casos	Espécie	Variante
Bahia	2017	1	Morcego	AgV 3
Tocantins		1		
Amazonas		3		
Pernambuco		1	Felino	AgV 3
Pará	2018	10	Morcego	AgV3
São Paulo		1		Não realizado
Santa Catarina	2019	1	Felino	AgV3
Paraíba	2020	1	Raposa	Canídeo silvestre
Rio de Janeiro		1	Quiróptero	AgV3
Maranhão	2021	1	Raposa	Canídeo silvestre
Minas Gerais	2022	4	2 Morcego/2 não identificado	AgV3
Brasília		1	Felino	AgV3
Minas Gerais	2023	1	Bovino	AgV 3
Ceará		1	Primata não humano	AgV sagui

Fonte: Brasil, MS/SVS, 2023, Tabelas 2 e 4.

O predomínio dos animais domésticos (cães e gatos), como principais vetores da raiva humana no país, persistiu até a década de 1990. O constante decréscimo de casos de raiva humana transmitidos por cães ocorreu em paralelo ao aumento de casos transmitidos por morcegos e animais silvestres terrestres. Na década de 1980, 83,2% dos casos foram transmitidos por cães e 4,8% por morcegos (Schneider et al., 1996). Na década seguinte, entre 1990 e 1998, 71,3% foram transmitidos por cães e 16,4% por animais silvestres, incluindo morcegos, raposas e macacos (Costa et al., 2000). Na primeira década de 2000, 47,2% dos casos foram transmitidos por cães, 45,4% por morcegos e 3,1% por primatas (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011). No período de 2010 a 2023 (Quadro 4.7, até maio de 2023) ocorreram 47 casos de raiva humana: 22 (47%) transmitidos por morcegos, 9 (19%) transmitidos por cães, 6 (13%) por silvestres terrestres, 6 (13%) por felinos, 1 por bovino (2%) e, em 3 (6%) deles, o animal agressor não foi identificado (Brasil-MS, 2023).

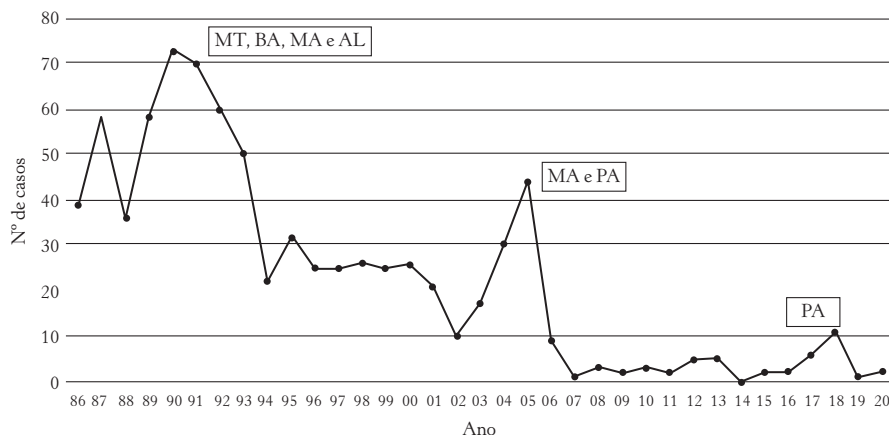
Os animais silvestres terrestres (primatas não humanos, raposas, cachorros-do-mato e gambás) causaram dezenove casos de raiva humana no período de 1993 a 2021 (Belotto et al., 2005; Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011; Brasil-MS, 2022). Entretanto, esse número pode estar subestimado,

uma vez que 52 casos foram registrados como animal agressor ignorado. Na década de 1980, o número de animais agressores envolvidos em casos de raiva humana registrados como desconhecidos foi de 63, o que representou 6,8% dos casos de raiva do período (Schneider et al., 1996). Com o aprimoramento da identificação do animal agressor, isso tem sido corrigido (Brasil-MS, 2021a).

O estado com o maior número de casos de raiva humana transmitida por animais silvestres terrestres é o Ceará. No período de 1970 a 2019, foram notificados 171 casos de raiva humana no estado, 75 deles sem informação do animal agressor; dos 96 casos restantes, em 16 casos (16,7%), os saguis foram os transmissores e, em sua maioria, a exposição ocorreu durante tentativas de capturá-los (Duarte et al., 2021). A análise antigênica de duas amostras provenientes de humanos agredidos por saguis (*C. jacchus*) detectou a variante AgV2, associada a cães domésticos, e a análise filogenética demonstrou que os saguis eram hospedeiros naturais de uma variante do vírus da raiva encontrada apenas no Brasil (Favoretto et al., 2001). Os dados do estado do Ceará também registram um caso de raiva humana em 1997, resultante da exposição a um mão-pelada (*Procyon cancrivorus*), cuja análise antigênica resultou em AgV2 (Ceará, 2019; Duarte et al., 2021). A análise antigênica de um isolado de *P. cancrivorus*, de 2001, deste mesmo estado, também apresentou perfil AgV2. Na análise genética, esse isolado do vírus da raiva de *P. cancrivorus* segregou na mesma linhagem com o isolado humano por exposição ao *P. cancrivorus* de 1997 (Favoretto et al., 2006), mostrando a transmissão do vírus da raiva de cães domésticos para animais silvestres.

Os dados do Ministério da Saúde apontam, a partir de 1988, os morcegos hematófagos *D. rotundus* como a segunda espécie na transmissão de casos de raiva para humanos, lugar anteriormente ocupado pelos felinos domésticos. O perfil epidemiológico da doença se alterou e o ciclo aéreo apresentou grande crescimento no país. Essa mudança foi percebida em momentos diferentes para as regiões do Brasil. Para a Amazônia legal brasileira, que abrange os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, Casseb (2009) apontou que, entre os anos de 2000 e 2002, ocorreram 13 casos de raiva humana, sendo que 12 foram identificados como AgV2, variante canina, enquanto no período seguinte, de 2004 e 2005, ocorreram 22 casos, todos identificados como AgV3, associada a morcegos hematófagos.

No Brasil, já foram registradas três epidemias de raiva humana nas quais o morcego hematófago *D. rotundus* foi o transmissor, com um total de 106 mortes humanas. A primeira ocorreu entre os anos de 1990 e 1992 (32 casos nos estados do Mato Grosso, Bahia, Maranhão e Alagoas). As outras duas epidemias foram isoladas geograficamente em estados amazônicos, a segunda ocorrida em 2004 e 2005 com 62 casos notificados (38 no estado do Pará e 24 no estado do Maranhão), entre os 74 ocorridos no país nesses dois anos. A terceira ocorreu em 2018 com 10 casos no Pará, entre os 11 ocorridos no país (Gráfico 4.2).

Gráfico 4.2 – Casos de raiva humana no Brasil, 1986 a 2020, com destaque para as epizootias transmitidas pelo morcego *D. rotundus*, e estados de ocorrência

Fonte: Brasil, MS/SVS, 2022, Figura 2

Gonçalves, Sá-Neto e Brazil (2002) estudaram dois surtos de raiva humana ocorridos na Bahia em 1991 e 1992. Segundo os autores, surtos de mordeduras de morcegos hematófagos *D. rotundus* em humanos são um evento comum em muitos países da América Latina, sendo, porém, a ocorrência de raiva humana, transmitida por esses morcegos, baixa. Em Roraima, no período de 2005 a 2010, segundo Souza (2011), não foram registrados casos de raiva humana e apenas dez casos de raiva em herbívoros foram relatados, porém há diversas notificações de mordeduras por morcegos *D. rotundus* em comunidades indígenas, ribeirinhas e assentamentos agrícolas. Schneider et al. (2009) chamam a atenção para os fatores observados nas

epidemias de raiva humana transmitida por morcegos *D. rotundus* em países da América Latina, são eles: comunidades pequenas vivendo em áreas remotas e mudança do processo produtivo local, citando como exemplo a mineração e o desmatamento de grandes áreas. Essas comunidades vivem em condições precárias, incluindo casas vulneráveis, que permitem a entrada de morcegos, e o limitado acesso a serviços de saúde. Por causa desses fatores, essas comunidades estão frequentemente expostas a mordeduras pelo morcego hematófago (Caraballo, 1996; Carneiro et al., 2005). Enquanto essas condições persistirem, a situação não deve se alterar. Comunidades que apresentam relatos repetitivos de mordeduras por morcego *D. rotundus* devem receber tratamento pré-exposição para raiva. Nesse sentido, em 2019 teve início o Projeto Piloto de Vacinação Pré-Exposição Antirrábica Humana com aplicação do esquema de pré-exposição em moradores de 411 residências ribeirinhas ao Rio Pacajá, no município de Portel, no Pará, vulneráveis à espoliação por morcegos hematófagos (Brasil-MS, 2020).

No ano de 2018, onze casos de raiva humana foram registrados no Brasil, todos transmitidos por morcegos. Um dos casos teve origem no estado de São Paulo, na cidade de Ubatuba, no qual a vítima, um morador do Paraná, passava férias e foi mordido por um morcego. Ele procurou atendimento e profilaxia 12 dias após a exposição, quando já havia retornado ao Paraná. Os outros dez casos ocorreram em um surto, em área ribeirinha do município de Melgaço, no estado do Pará, envolvendo nove menores de 18 anos. A espoliação por morcegos é descrita como frequente nessa localidade e foi relatada por todos os atingidos. As vítimas, nestes casos, não receberam profilaxia antirrábica pós-exposição (Brasil-MS, 2022).

As alterações ambientais que vêm ocorrendo nas áreas rurais têm interferido na distribuição espaçotemporal de diversas enfermidades zoonóticas (Brasil-MAPA, 2009). Além da questão ambiental, a falta de planejamento urbano e os projetos arquitetônicos e paisagísticos inadequados, que permitem o abrigo de morcegos em espaços urbanos e rurais, contribuem para o grande crescimento populacional de morcegos, hematófagos ou não (Moutinho; Nascimento; Paixão, 2015; Almeida et al., 2015).

Os casos de raiva humana associados a morcegos não hematófagos são relatos de exposições acidentais, por manipulação indevida. Takaoka (1996) e Takaoka e Omoto (2001) descrevem a ocorrência de três casos de raiva humana no estado de São Paulo, na década de 1980, nos quais houve

o envolvimento de morcegos. Em dois deles, um morcego não identificado foi o responsável pela transmissão do vírus à vítima. O primeiro caso ocorreu em 1985, no município de São Vicente, quando um comerciante, adulto, viu dois morcegos brigando e os levou para casa. Segundo a descrição do animal, não se tratava de morcegos hematófagos. O comerciante não foi submetido a tratamento e veio a falecer, com diagnóstico positivo para raiva. Os demais membros da família receberam tratamento profilático e não foram registradas mais vítimas. O segundo caso ocorreu no município de Cedral, em 1988, quando uma criança teve sua mão mordida por um morcego ao introduzi-la em um buraco em um tronco de árvore. Pela descrição do morcego, também não se tratava de espécie hematófaga, embora existam espécies hematófagas que usem buracos em troncos de árvore como abrigo. A criança recebeu apenas vacina, sem aplicação de soro, e veio a falecer, com diagnóstico positivo de raiva. Neste caso, o diagnóstico foi feito *post mortem*, com a retirada do corpo da criança do velório, para que se procedesse à retirada do cérebro. No terceiro caso, ocorrido em 1989, no município de Mococa, houve o envolvimento tanto de cão quanto de morcego. O contato da vítima (um adolescente do sexo masculino) com o morcego ocorreu quando o rapaz, que estava com amigos, empinou o morcego como se fosse uma pipa (ou papagaio).

Na década de 1980, ainda não havia caracterização antigênica ou genética das amostras e, desta forma, as variantes envolvidas nos casos não puderam ser identificadas.

Alguns casos de raiva humana só foram confirmados *post mortem*, como o de 2004, de um homem natural do município de Carbonita (Minas Gerais), residente do município de Francisco da Rocha (São Paulo), que relatou para a família ter sido mordido por um morcego no tornozelo direito (região maleolar externa), por volta da 20h30, quando se encontrava jogando baralho com amigos e primos. A assistência médica só foi procurada cinquenta dias após a mordida e, em três hospitais, a possibilidade de raiva, mesmo diante do relato de mordida por morcego, não foi levantada (Instituto Pasteur, 2004; Oliveira et al., 2006). Em 2003, uma mulher do município de Laranja da Terra (Espírito Santo) morreu com doença neurológica como *causa mortis*. Como havia relatos de casos de mordedura por morcegos no gado nesta região, o corpo foi exumado oito dias após o sepultamento e a raiva foi confirmada (Favoretto et al., 2005).

A Região Sul do Brasil não apresenta casos de raiva humana de origem canina desde as décadas de 1970 e 1980. Casos isolados de raiva humana, transmitidos por outros vetores, têm sido registrados. O estado do Paraná foi o primeiro a controlar a raiva, com o último registro de caso humano transmitido por cão em 1977; entretanto, em 1987, ocorreu um caso acidental, transmitido por morcego. Santa Catarina teve o último caso de raiva humana de origem canina registrado em 1981, porém, em 2019, ocorreu um caso de raiva humana na cidade de Gravataí, transmitido por um gato e identificada como AgV3. No Rio Grande do Sul, o último caso de raiva humana ocorreu em 1981, na capital Porto Alegre, e o último caso canino foi registrado em 1978 (Teixeira et al., 2008; Diedrich; Predebon; Prato, 2013; Brasil-MS, 2022).

O último caso de raiva humana transmitida por cão na Bahia ocorreu em 2004, na capital, Salvador. Treze anos depois, em 2017, ocorreu um caso humano provocado pela mordedura de morcego e identificado como AgV3 (relacionado a *D. rotundus*) no sudoeste do estado (Bahia, 2019).

No estado de São Paulo, os últimos casos de raiva humana de origem canina aconteceram em 1995, em Ribeirão Preto, e em 1997, em Avanhandava. Em 2001, houve notificação de um caso de raiva humana no município de Dracena, em decorrência da agressão por um gato com variante de morcego. Este teria sido o primeiro registro deste ciclo, envolvendo um animal intermediário, chamado de ciclo secundário (quiróptero/felino/homem). Em 2014, foi registrado um caso de raiva humana no município de São Paulo, importado da cidade de Oruro, na Bolívia, transmitido por cão com variante canina. Na capital, o último caso de raiva humana, autóctone, havia sido notificado em 1981. Em 2018, um caso foi registrado em Ubatuba, envolvendo um homem do Paraná, transmitido por morcego, como descrito acima (São Paulo, 2023).

O último caso de raiva humana no estado do Rio de Janeiro havia ocorrido na cidade de São José do Vale do Rio Preto, no ano de 2006, transmitido por morcego hematófago. Em 2020, o estado voltou a notificar um caso humano na cidade de Angra dos Reis, também transmitido por morcego hematófago (Rio de Janeiro, 2020).

O estado de Minas Gerais notificou o último caso de raiva humana transmitido por cão em 2003. Em 2004, 2005 e 2012, ocorreu um caso em cada ano transmitido por morcego hematófago. Em 2006, foi notificado um caso de raiva humana em um veterinário que se recusou a receber o tratamento pós-exposição. A exposição se deu quando da coleta de amostra

para diagnóstico laboratorial de raiva em um herbívoro suspeito, confirmado posteriormente com variante AgV3, associada a morcego hematófago (Brito et al., 2011).

Os dados do Ministério da Saúde registram quatro casos de raiva humana transmitidos por animais de produção no período de 1986 a 2018. Os casos de 1985 e 1992, ocorridos no Nordeste do país, foram transmitidos por jumento; o caso de 2004, por bovino, no Pará, e o caso de 2006, de Minas Gerais, foi descrito anteriormente. No período de 2000 a 2009, foram confirmados três casos de raiva humana transmitida por herbívoros; nas três situações, a transmissão ocorreu pela manipulação direta da saliva, sem agressão. Os casos demonstram a importância ocupacional da doença e a necessidade do esquema de pré-exposição em grupos considerados de maior risco, permanentemente expostos ao vírus, como recomenda a norma do Ministério da Saúde (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011).

No século XIX e início do XX, também há registros de casos de agressões entre humanos. No Instituto Pasteur de Pernambuco, entre as 101 pessoas que receberam tratamento entre fevereiro de 1899 e junho de 1900, uma referiu agressão causada por humano (Freire, 1900). O Instituto Pasteur de São Paulo apresentou, entre as 4.731 pessoas tratadas no período de 1931 a 1937, 27 casos de mordeduras causadas por humanos (Vaz, 1937, 1938). O serviço antirrábico de Saúde Pública de Minas Gerais relatou, entre as 944 pessoas que receberam tratamento em 1935, 14 que haviam sido agredidas por pessoas suspeitas da doença (*O Brazil-Médico*, 1937, ed.26). Almeida (1975) relatou um caso de raiva humana transmitido por mordedura de uma pessoa infectada em 1971.

O perfil epidemiológico dos 313 casos de raiva humana ocorridos no período de 1992 a 2001 mostrou que, na maioria dos casos, a doença foi transmitida por cães (75,7%), por mordedura (86,9%), em pessoas do sexo masculino (72,2%), na faixa etária de 0 a 14 anos (37,1%) e tendo as mãos e membros superiores como regiões anatômicas mais atingidas (39,6%). Houve predominância de casos na zona urbana (53,4%). A maioria dos casos ocorreram na Região Nordeste (50,5%), seguidos das regiões Norte (25,6%), Sudeste (14,1%) e Centro-Oeste, com 9,9% dos casos. A Região Sul do país não apresentou casos de raiva humana (Araujo, 2002).

Quando os dados citados são comparados aos dados do período de 2000 a 2009 (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011), apesar da sobreposição de

dois anos, o perfil epidemiológico dos 163 casos de raiva humana mostra algumas mudanças: o cão continuou sendo importante na cadeia de transmissão da doença, responsável por 47% dos casos, porcentagem muito menor que no período anterior (75,7%), assim como o gato, cuja porcentagem de transmissão caiu de 5,4% para 2,0%. A transmissão por morcego, que havia representado apenas 9,6% dos casos no período anterior, representou 45% dos casos neste período, mostrando o aumento da importância dos morcegos na epidemiologia da doença. A transmissão por primatas não humanos manteve um percentual baixo nos dois períodos (3,2% e 3,0%), enquanto os herbívoros representaram 0,3% e 2,0% dos casos, respectivamente. Os outros silvestres, cujo percentual de transmissão havia representado 0,9% no período anterior, não tiveram nenhum caso notificado. No período de 2000 a 2009, ocorreu apenas um caso no qual o transmissor permaneceu ignorado.

Assim como no período de 1992 a 2001, o sexo masculino representou a maioria dos casos, 64%. As faixas etárias mais envolvidas foram de 2 a 9 anos (14,7%) e de 10 a 19 anos (12,3%). Considerando a procedência da vítima em relação ao animal agressor, 69% das vítimas de cães eram da zona rural, o que representou uma mudança de perfil em relação ao período anterior, no qual 53,4% eram procedentes de zona urbana. Como esperado, a maioria das vítimas de morcegos (97%) eram da zona rural. A Região Nordeste continuou apresentando o maior número de casos, 52%, seguida da Região Norte, com 38% dos casos, 6% na Região Sudeste, 4% na Região Centro-Oeste. Assim como no período anterior, a Região Sul do país não apresentou casos de raiva humana (ibidem).

Vargas, Romano e Merchán-Hamann (2019) analisam o perfil dos casos de raiva humana de um período maior e mais atual, de 2000 a 2017; entretanto, apresentamos os dados de Araujo (2002) e Wada, Rocha e Maia-Elkhoury (2011), pois, por serem períodos menores, permitiram observar as alterações no perfil entre os períodos. O perfil dos 188 casos de raiva humana notificados no período de 2000 a 2017 mostra que a maioria das vítimas eram homens (66,5%), residentes em áreas rurais (67,0%) e menores de 15 anos de idade (49,6%). O tipo de exposição mais registrado nas notificações foi mordedura por animal (81,9%), com predomínio da agressão em múltiplos locais (21,2%), seguidas por agressão nos pés (20,2%) e nas mãos (17,0%), e somente um caso com registro de infecção por contato indireto.

4.2.1.1 Tratamento antirrábico humano no Brasil

A maior disponibilidade e a ampliação da oferta de imunobiológicos em locais anteriormente menos estruturados para a realização do tratamento se refletem no expressivo aumento no número de pessoas agredidas que procuraram tratamentos pós-exposição, em relação a períodos anteriores. Em 1998 e 1999, 391.941 e 413.874 pessoas sofreram algum tipo de agressão por animais e 58,8% (230.461) e 62,4% (258.257) delas tiveram indicação de tratamento antirrábico, respectivamente (Araujo, 2002). Nos anos de 2004 e 2005, 476.501 e 474.852 pessoas procuraram atendimento após algum tipo de agressão por animais e 43,43% (206.944) e 46,88% (222.610) delas receberam o tratamento, respectivamente (Opas-Redipra, 2006). A redução nas porcentagens de pessoas que receberam tratamento, apesar do aumento no atendimento nos anos de 2004 e 2005 em relação aos anos de 1998 e 1999, deve refletir um maior critério na administração do tratamento, o que se manteve nos períodos seguintes.

Quanto ao perfil dos atendimentos antirrábicos no Brasil, comparando o período de cinco anos, de 2009 a 2013 (Brasil-MS, 2016b), com o período de seis anos, de 2014 a 2019 (Estima et al., 2022), pouca mudança pôde ser observada. Os homens continuam sendo as vítimas mais frequentes de agressão; a faixa etária mais atingida foi de 0 a 19 anos; a maioria das agressões foram causadas por cães e as partes do corpo mais atingidas foram as mãos e os pés. A conduta mais indicada para o tratamento foi a observação do animal agressor (cão e gato) e a vacinação. Chama a atenção a porcentagem de interrupção do tratamento no segundo período, que representou o dobro do primeiro período, e a maior porcentagem de busca ativa, pelas unidades de saúde, das pessoas que interrompem o tratamento. O Quadro 4.8 apresenta os indicadores dos dois períodos.

A conduta pós-exposição deve ser adotada de acordo com as recomendações da OMS que servem como base para as Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva do MS. A escolha da conduta a ser adotada deve ser baseada principalmente na espécie agressora, em seu estado de saúde no momento da agressão e na natureza da exposição. Para agravos nos quais houve apenas contato indireto e em casos de ferimentos leves, indica-se que seja observado o animal durante dez dias (para cães e gatos), sendo o indivíduo dispensado de profilaxia antirrábica com uso de imunobiológicos (vacina e soro). Vários

Quadro 4.8 – Indicadores do atendimento antirrábico humano no Brasil nos períodos de 2009 a 2013 e de 2014 a 2019.

Indicadores/período	2009 a 2013	2014 a 2019
Nº total de atendimentos	2.959.456	4.033.098
Média anual	591.873	672.183
Sexo masculino	54%	52,4%
Menores 19 anos	40,8%	33,9%
Residentes área urbana	87,3%	88,1%
Agressões por cães	83,6%	81,5%
Agressões por gatos	11,7%	15,2%
Local: mãos e pés	35,5%	35,3%
Local: membros inferiores	37,2%	34,1%
Tipo: mordeduras	86%	81,9%
Tipo: arranhadura	14,9%	13,7%
Conduta: observação e vacina	50,4%	44,2%
Interrupção do tratamento	12%	24,3%
Interrupção por abandono	71,1%	62,7%
Contactados pela Unidade de Saúde	67,8%	77,1%

Fonte: Brasil (2016b); Estima et al. (2022).

estudos têm sido realizados no Brasil mostrando que, em alguns casos, as condutas adotadas para tratamento não seguem adequadamente as orientações do MS quanto à profilaxia da doença, expondo a vítima ao risco de infecção pelo vírus da raiva, quando não se realizam os tratamentos necessários, ou gerando desperdício de imunobiológicos, quando da aplicação desnecessária ou excessiva de vacina e soro (Andrade, 2021; Benavides et al., 2019; Estima et al., 2022).

4.2.1.2 Sobrevivência humana à exposição ao vírus da raiva

De 1970 a 2003, há o histórico de cinco pacientes que sobreviveram à raiva no mundo. Em três deles, o cão foi o transmissor, em um o transmissor foi um morcego e, no quinto, a transmissão se deu por aerossóis. Todos iniciaram o esquema profilático com vacina, porém não receberam o soro. Em 2004, nos Estados Unidos, uma paciente de raiva mordida por morcego, que não recebeu vacina ou soro antirrábico, foi submetida a um protocolo de tratamento intitulado de Milwaukee, baseado no uso de antivirais e na

indução de coma por sedação profunda, com recuperação da paciente. Este tratamento e tratamentos adaptados têm sido usado em vários países do mundo. Apesar do sucesso nesse caso, a raiva continua sendo uma doença de aproximadamente 100% de letalidade, que não tem cura estabelecida, pois, de todos os casos tratados no mundo, após esse primeiro tratamento, em onze casos a cura foi relatada, com sequelas em diferentes níveis (Willoughby et al., 2005, Brasil-MS, 2011; Ledesma, 2020).

No Brasil, até 2011, treze pacientes foram submetidos ao protocolo de Recife, adaptado do protocolo original de Milwaukee. O primeiro tratamento ocorreu em 2008, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, em Recife. Um jovem de 15 anos de idade, da cidade de Floresta, que havia sido mordido por um morcego hematófago, após o tratamento, apresentou recuperação clínica e eliminação do vírus do organismo. A aplicação do protocolo tem sido estimulada, como forma de acumular conhecimento e aprimoramento, entretanto o protocolo não garante a sobrevida do paciente e pode deixar sequelas graves e/ou irreversíveis como no caso do paciente do Recife (Brasil-MS, 2011).

Os casos de raiva humana ocorridos em 2012 nos municípios de Jati (CE), de Rio Casca (MG) e Tapurah (MT); nos municípios de Parnaíba (PI) em 2013, de Corumbá (MS) em 2015, Boa Vista (RR) em 2016 e Iracema (CE) em 2016 foram submetidos ao Protocolo de Tratamento de Raiva Humana, mas sem sucesso (Brasil-MS, 2022). No caso de Corumbá, que registrou surto de raiva em 2015, o homem de 39 anos que contraiu a doença de um cachorro procurou atendimento depois de mais de quarenta dias do acidente. O paciente recebeu o tratamento experimental contra a doença e foi a óbito após um mês de internação (Mato Grosso do Sul, 2020).

Em 2017, houve um surto de raiva na comunidade ribeirinha Tapira, às margens do rio Unini, no município de Barcelos, no Amazonas. Três irmãos, menores de 18 anos, foram infectados. A localidade, uma reserva extrativista, apresenta histórico de espoliação de pessoas por morcegos *D. rotundus*. Dois dos irmãos que foram infectados não fizeram uso de profilaxia antirrábica e evoluíram a óbito; no terceiro caso, fez-se uso de soro antirrábico e três doses de vacina, aproximadamente noventa dias após a exposição, porém o quadro evoluiu para raiva. O paciente foi submetido ao Protocolo de Recife e sobreviveu com sequelas neurológicas severas (Vargas; Romano; Mérchan-Hamann, 2019; Brasil-MS, 2022).

Ledesma (2020) realizou um levantamento dos tratamentos de raiva humana realizados pelo protocolo de Milwaukee ou pelo protocolo do Recife em vários países. São descritos 39 tratamentos realizados, de 2004, ano do primeiro tratamento, até 2018. Onze pessoas sobreviveram, 6 delas haviam sido infectados por cães, 4 por morcegos e 1 por gato. Dos 11 sobreviventes, 5 eram procedentes da Índia (2011, 2014, 2015, 2016 e 2018), 3 dos Estados Unidos (2004, 2010 e 2011), 1 na África do Sul (2012) e os 2 do Brasil (2008 e 2017). Entre os sobreviventes, 5 apresentaram sequelas qualificadas como leves, 4 sequelas severas e 2 moderadas. Segundo o autor, os dados mostram uma baixa adesão ao protocolo do Recife, embora o protocolo de Milwaukee exija tratamento intensivo com os pacientes ficando mais de trinta dias em Unidades de Terapia Intensiva e medicamentos muitas vezes inacessíveis em locais onde a raiva é prevalente. Entre os pacientes que não tiveram raiva e foram a óbito, as causas relatadas foram complicações vasculares, desiquilíbrio eletrolítico e infecções. O protocolo de Milwaukee está na sexta versão.

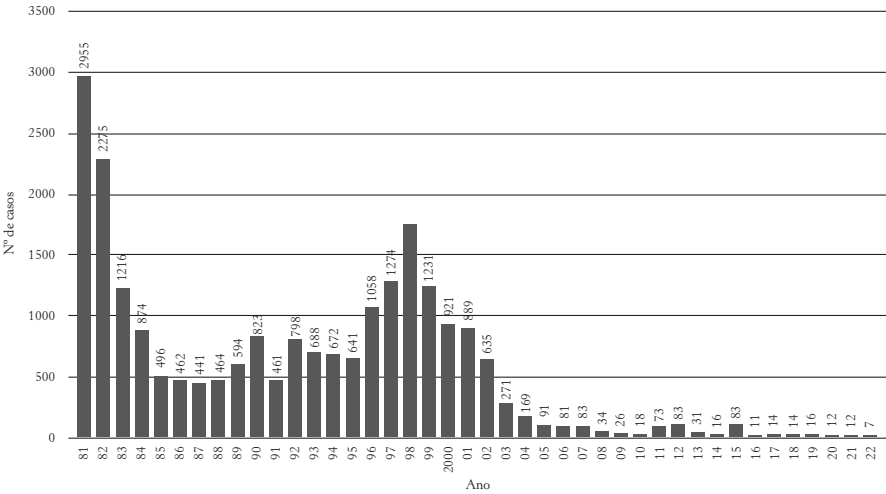
4.2.2 Raiva em caninos domésticos

O número de casos de raiva canina no Brasil apresentou uma expressiva redução entre o ano de 1980, no qual foram registrados 4.570 casos, e os anos de 2021, com 12 casos registrados, e 2022 com 7 casos (Gráfico 4.3).

Considerando o período de 1980 a 1989, a média de casos foi de 1.434 ao ano, com uma redução importante de 1980 para 1984; no período seguinte, de 1990 a 1999, ocorreu novamente uma redução de casos, porém menos acentuada; por causa de um aumento no número de casos entre os anos de 1996 e 2001, a média de casos na década de 90 foi de 938 ao ano. No período de 2000 a 2009, repetiu-se a redução dos casos, com uma média de 320 ao ano, e no período de 2010 a 2019, a redução foi de quase dez vezes em relação ao período anterior, com uma média de 34 casos ao ano (dados calculados a partir do Gráfico 4.3). O Ministério da Saúde considera que, desde 2016, a doença se encontra sob controle em todo o Brasil. (Brasil-MS, 2016).

A redução no número de casos se acentuou a partir de 2005 e poderia ter sido ainda maior se não tivessem ocorrido duas epizootias restritas ao Maranhão e ao Mato Grosso do Sul. No Maranhão, no período de 2011 a 2014, foram registrados 168 casos. A situação retornou ao controle no período

seguinte, de 2015 a 2018, com nove casos totais notificados, o que pode ser atribuído a uma maior cobertura vacinal na região (Lacerda et al., 2020). No Mato Grosso do Sul, em 2015, ocorreram epizootias nas cidades de Corumbá (57 casos) e Ladário (14 casos), totalizando 71 dos 85 casos ocorridos naquele ano, na região de fronteira com a Bolívia (Brasil-MS, 2022).

Gráfico 4.3 – Casos de raiva em caninos domésticos no Brasil, 1980 a 2022

Fonte: Brasil-MS/SVS, 2023, Tabela 14; Sirvera/Opas, 1970 a 2021

Os dados de raiva canina no Brasil, para o período anterior, de 1970 a 1979, estão disponíveis no Sirvera/Opas e totalizaram 20.071 casos, com média anual de 2.007. No período, se observam três picos com casos acima da média anual, o primeiro em 1970 com 2.913 casos, o segundo em 1976 e 1977 com 4.735 e 5.231 casos, respectivamente, e o terceiro em 1979 com 4.510 casos, pico que se manteve em 1980 com 4.570 casos. Os dados do Sirvera referentes ao período de 1970 a 2021 são, em geral, ligeiramente menores que os apresentados no Gráfico 4.3, elaborado a partir de dados do MS. Conforme já explanado, essa diferença ocorre, provavelmente, pelo envio de relatórios com dados parciais, não complementados posteriormente.

A redução do número de casos foi possível principalmente pelo aumento da cobertura vacinal nas campanhas anuais. Em 1990, a meta para o Brasil era atingir 80% de cobertura vacinal para a população canina, estimada em

12 milhões de cães (Schneider et al, 1996). Em 1998 e 1999, a cobertura vacinal média atingiu 84,7% e 88,1%, respectivamente, embora alguns estados das regiões Norte e Nordeste não tenham atingido a meta (Araujo, 2002). No período de 2000 a 2009, as coberturas de vacinação antirrábica nas campanhas nacionais apresentaram uma média de 86% (81% – 94%), com vacinação anual média de 21.373.620 animais (18.021.321 – 23.088.229), dos quais 82% eram cães. No período de 2003 a 2009, foi adotada a estratégia de realizar uma segunda campanha no primeiro semestre do ano, denominada campanha de intensificação, recomendada apenas para os municípios considerados de risco, ou seja, aqueles que apresentaram cobertura inferior a 80% na campanha nacional, que tiveram casos de raiva canina ou humana e, ainda, para os municípios fronteiriços com outros países. As campanhas de intensificação tiveram cobertura média de 75%, variando de 70 a 81%. (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011).

A vacina antirrábica canina utilizada nesse período era a Fuenzalida-Palacios modificada, produzida em cérebros de camundongos lactentes. A partir de 2008, iniciou-se a substituição gradativa dessa vacina pela vacina de cultivo celular, que foi utilizada no estado do Ceará e no município de Corumbá (MS). No ano seguinte, houve uma expansão do uso dessa nova vacina para os estados da Região Nordeste, áreas de circulação viral da variante 2, associada aos cães. Em 2010, seu uso foi ampliado para todo o território nacional, porém a campanha de vacinação foi interrompida pelo Ministério da Saúde, devido ao surgimento de reações adversas em níveis acima do observado em campanhas anteriores, o que resultou em efeitos graves e mortes de animais após a vacinação.

No Brasil, em 2005, os dados apresentados pela Opas (2006), como parte das medidas de controle da raiva canina, para uma população canina estimada em 19.886 milhões de animais, foram: vacinação de 18.513.883 animais, correspondendo a 93,1% da população estimada; observação de 264.201 cães, após agressão a um humano, e eliminação de 205.365 cães errantes. Nesse ano, foram registrados 93 casos de raiva nessa espécie, com uma taxa de 0,47 a cada 100 mil.

A Região Sul do Brasil tem situação epidemiológica privilegiada em relação à raiva canina. Os estados do Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina registraram os últimos casos de raiva canina em 1988, 2005 e 2006, respectivamente. Entretanto, em 2016, ocorreu um caso de raiva em cão

no município de Jaborá (SC), na fronteira com o Paraguai, dez anos após o último registro, e um caso em 2007, no Rio Grande do Sul, dezenove anos após o último registro (Brasil-MS, 2016a, 2022).

Os três estados são considerados áreas livres do risco de raiva canina por variante de cão (AgV1 e AgV2), segundo a definição da Organização Mundial da Saúde: "Nenhum caso de infecção autóctone adquirida foi confirmado para o vírus da raiva canina em humanos, cães, gatos, ou qualquer outra espécie animal durante os 2 anos anteriores".

Os estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul não realizam campanhas de vacinação anuais canina e felina desde 1995, enquanto o estado do Paraná continuou fazendo campanhas de vacinação anuais para essas espécies até 2015, apenas nas regiões fronteiriças com o Paraguai ou em caso de necessidade de bloqueio de surtos, como ocorrido em Santa Catarina em 2006, quando a campanha foi realizada em dois municípios, Xanxerê e Itajaí, por causa da ocorrência de casos positivos em cães e gatos com a AgV3, variante 3, associada a morcegos (Brasil-MS, 2022).

Até 2018, o Brasil realizava campanhas de vacinação canina anuais, em todo o território nacional, à exceção da Região Sul do país. Em 2019, a campanha de vacinação antirrábica ficou restrita às áreas de maior risco para a raiva, sendo realizada nos estados do Maranhão, Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Rondônia e Acre (ibidem).

No estado de São Paulo, tendo em vista a atual situação epidemiológica da raiva, as campanhas de vacinação antirrábica de cães e gatos foram suspensas para o ano de 2020, ficando mantida a vacinação de rotina (Instituto Pasteur, 2020).

Segundo Dias et al. (2019), a suspensão das campanhas antirrábicas massivas para cães e gatos no Sul do país, com a declaração dessas áreas como áreas livres de raiva transmitida pelas variantes AgV1 e AgV2, e, portanto, com diminuição da proteção vacinal, pode tornar essas populações mais suscetíveis ao vírus da raiva de morcegos ou de outros animais silvestres.

O uso das técnicas de tipificação genética e antigênica tem permitido um maior nível de detalhamento da situação epidemiológica da raiva canina no Brasil. A variante do vírus da raiva canina circulante no país era a AgV2, porém, em 2006, foi registrada a introdução da variante viral AgV1 (também associada a cães) no município de Corumbá (MS), que tem fronteira com a Bolívia. A variante AgV1 foi novamente detectada em 2009, em um

cão, entre os 26 casos caninos notificados naquele ano, no município de Ladário (MS). Em 2015, mais um cão com AgV1 foi detectado no município de Corumbá (MS). A variante AgV1 do vírus da raiva circulava em vários países da América Latina que fazem fronteira com o Brasil, mas não havia sido registrada no país (Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011; Brasil, 2016a; Grisólio, 2017).

O uso dessas técnicas também apresentou um novo perfil epidemiológico da raiva canina no Brasil, com casos de raiva canina associados a variantes de morcegos, detectados em vários estados. No estado de São Paulo, no período de 2002 a 2016, foram registrados 24 casos de raiva, sendo 8 em cães e 16 em gatos, com a identificação da variante associada ao morcego *D. rotundus* em 7 dos 8 cães (Castilho et al., 2018). No Rio Grande do Sul, ocorreram dois casos associados à variante de morcegos não hematófagos, um gato em 2001 e um cão em 2007 (Teixeira et al., 2008). Em Rondônia, uma amostra canina de 2004 foi caracterizada como AgV3 (Casseb, 2009).

O resultado da análise pela técnica de anticorpos monoclonais de 169 amostras de cães domésticos positivos para raiva no Brasil, no período de 2015 a 2022, é apresentado a seguir (Brasil-MS, 2023 – Tabela 14):

- em 22 amostras, foi identificada a variante associada ao morcego hematófago *D. rotundus* (AgV3), em todas as regiões do Brasil;
- em 2 amostras, a variante detectada foi a AgV2, associada à variante canina, uma do Maranhão e outra do Ceará;
- em 28 amostras, a variante AgV2, associada aos cães, foi detectada em canídeos silvestres identificados como *C. thous*, o cachorro-do--mato, todos as ocorrências em estados da Região Nordeste;
- 19 amostras são identificadas, na tabela, como variante de canídeo silvestre (AgV canídeo silvestre);
- em 72 amostras, a variante AgV1, associada a cães, foi detectada em cães envolvidos em uma epidemia de raiva ocorrida no Mato Grosso do Sul, nas cidades de Corumbá e Ladário em 2015 (71 casos) e um caso em 2016;
- 26 amostras foram categorizadas como: não identificado (8); aguardando resultado (5); 5 amostras cujo resultado aparece com uma interrogação (AgV2?) e 8 amostras que aparecem como AgV2*.

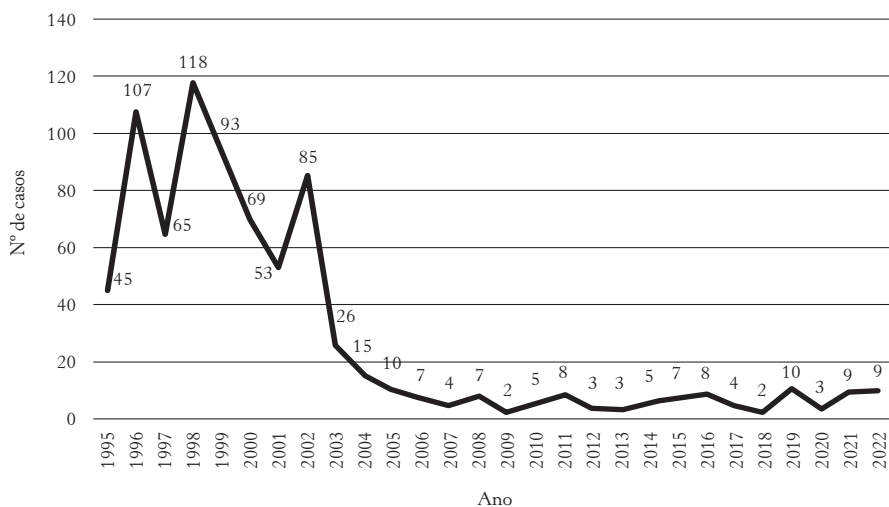
Os dados citados, analisados por região, mostram que a variante AgV3 foi a única detectada nos estados do Sul (3 casos, sendo 2 no Paraná e 1 em Santa Catarina) e Sudeste (10 casos, sendo 8 em São Paulo, 1 no Rio de Janeiro e 1 em Minas Gerais), assim como na Região Centro-Oeste (4 casos, sendo 3 em Mato Grosso e 1 em Mato Grosso do Sul), excetuando-se a epidemia canina restrita a Corumbá e Ladário no Mato Grosso do Sul em 2015 e 2016, causada pela variante AgV1. Na Região Norte, a variante AgV3 foi detectada em duas amostras, sendo uma do Amapá e uma do Pará, e um caso de Roraima em 2019, no qual a variante não foi identificada.

A Região Nordeste apresentou o quadro mais complexo e o maior número de amostras processadas (74), sendo que apenas 3 foram identificadas como AgV3, 2 de Sergipe e 1 do Ceará. Em 28 amostras procedentes dos estados da Bahia, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte e Ceará, foi identificada a variante do cachorro-do-mato *C. thous.* Em 19 amostras, a variante de canídeos silvestres foi detectada em amostras provenientes do Piauí, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Bahia. A variante AgV2 foi confirmada em uma amostra do Ceará.

4.2.3 Raiva em felinos domésticos

Os casos de raiva felina registrados no Brasil decresceram expressivamente nas últimas décadas, do ano de 1998, com 118 casos, ano com maior número de registros, para os anos de 2020, com 2 registros, e 2021 e 2022, com 9 casos por ano (Gráfico 4.4).

Considerando os dados de raiva felina no Brasil constantes no Sirvera/Opas referentes ao período de 1970 a 2021, entre 1970 e 1979, o sistema aponta 1.422 casos com média anual de 142 casos. Em paralelo ao observado para os cães no mesmo período, ocorreram três picos epidêmicos, com número de casos bem acima da média anual: o primeiro em 1970 com 307 casos, o segundo em 1976 e 1977, com 445 e 463 casos, respectivamente, e o terceiro em 1980 com 432 casos. No período seguinte, de 1980 a 1989, foram registrados 1.274 casos; entretanto, para os anos de 1887 e 1888 não há registro de casos no sistema. No período de 1990 a 1999, ocorreu uma significativa redução do número de casos, com 679 registros, apontada no Gráfico 4.4. Em 1996 e 1998, se registrou pela última vez no Brasil número

Gráfico 4.4 – Casos de raiva em felinos domésticos no Brasil, 1994 a 2022

Fonte: Brasil, SVS/MS, 2016a, 2023 (Tabela 15); Sirvera/Opas, 1970 a 2021

de casos de raiva em gatos acima de 100. Como apontado para casos de raiva humana e canina, também para felinos, os dados do Sirvera são, em geral, ligeiramente menores que os apresentados no Gráfico 4.4, elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde. Conforme já explanado, essa diferença ocorre, provavelmente, pelo envio de relatórios com dados parciais, não complementados posteriormente.

Assim como ocorreu em relação à campanha de vacinação anual canina, os estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul não realizam mais essas campanhas para felinos domésticos desde 1995, enquanto o estado do Paraná realizou essas campanhas até 2015. As campanhas podem ocorrer em regiões fronteiriças ou em casos de necessidade de bloqueio de surtos como em 2006, em dois municípios de Santa Catarina, por causa da ocorrência de dois casos positivos em cães (Xanxerê e Itajaí), um caso em gatos (Itajaí) com a variante AgV3, associada a morcegos. O estado de Santa Catarina registrou o último caso de raiva felina em 2006. Porém, em 2016, foi registrado um caso em gato em Jaborá. Uma campanha vacinal antirrábica de bloqueio também foi realizada em 2021, no Rio Grande do Sul, quando o vírus da raiva foi detectado em um gato no município de Rolador, na região de Santa Rosa, no noroeste do Estado, com a variante AgV3, associada a morcegos hematófagos (Brasil-MS, 2022; Rio Grande do Sul, 2021).

Até 2018, o Brasil realizava campanhas anuais de vacinação felina e canina em todo o território nacional, exceto no Sul do país. Da mesma forma que para os cães, em 2019, a campanha de vacinação antirrábica ficou restrita às áreas de maior risco para a raiva, sendo realizada em estados específicos, como citado anteriormente (Brasil-MS, 2020). No Estado de São Paulo, da mesma forma que para os cães, a vacinação de gatos também foi suspensa em 2020 (Instituto Pasteur, 2020).

Dias et al. (2019) alertaram que a suspensão das campanhas massivas pode tornar essa população mais suscetível ao vírus da raiva de morcegos ou de outros animais silvestres, uma vez que a probabilidade de infecção por contato entre morcegos e felinos domésticos, calculada para a cidade de Campinas (SP), mostrou que esses contatos são pelo menos duas vezes maiores entre gatos e morcegos, em comparação com cães.

Como ocorreu com a raiva canina, a raiva em felinos domésticos parece seguir a nova realidade epidemiológica, com predomínio de casos, identificados pelas técnicas moleculares de tipificação viral e análise antigénica, com variantes associadas a morcegos, em vários estados do Brasil. No estado de São Paulo, no período de 2002 a 2016, foram registrados 16 gatos positivos para raiva, com a identificação da variante AgV3 em 8 deles (Castilho et al., 2018). No Rio Grande do Sul, em 2001, um gato foi identificado com variante de morcego não hematófago (Teixeira et al., 2008). No Pará, em 2005, no município de Augusto Correa, foi detectado um felino com variante AgV3 (Casseb, 2009). Em 2010, em Curitiba, no Paraná, após 29 anos sem casos de raiva, um gato foi detectado com variante AgV4, associada ao morcego *T. brasiliensis* (Morikawa et al., 2012).

O resultado da análise dos 54 casos de raiva notificados em felinos domésticos, ocorridos no período de 2015 a 2022, e submetidos à técnica de anticorpos monoclonais, é apresentado a seguir. Em 4 felinos, a variante não foi identificada; 5 amostras aguardavam resultado e 1 amostra de 2015 de São Paulo aparece na tabela com uma interrogação (Brasil-MS, 2023 – Tabela 15). As 44 restantes revelaram o seguinte panorama:

- em 5 felinos a variante identificada era de canídeo silvestre;
- em 2 felinos a variante foi identificada como do cachorro-do-mato *C. thous*;
- a variante associada ao morcego insetívoro *T. brasiliensis* (AgV4) foi detectada em 3 felinos no Rio Grande do Sul, onde essa espécie de

morcego é abundante. Trata-se de espécie migratória, mas pouco se conhece sobre seus hábitos migratórios no Brasil (Reis et al., 2007);

- um felino de Campinas, São Paulo, apresentou uma variante associada ao morcego insetívoro *Myotis sp.*;
- 33 felinos foram detectados com a variante AgV3, associada ao morcego hematófago *D. rotundus,* em 13 estados brasileiros (Ceará, Roraima, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso do Sul e Goiás).

Os resultados da análise pela técnica de anticorpos monoclonais das amostras de felinos domésticos mostraram que a variante AgV3 representou 61% dos casos, enquanto, entre os caninos domésticos, essa variante foi detectada em 13% das amostras; mesmo desconsiderando os casos da epidemia canina de Mato Grosso, em 2015 e 2016, a variante AgV3 em caninos representou 22,7% das amostras. Os gatos, por terem hábito noturno, apresentarem instinto caçador aguçado e terem comportamento menos gregário em relação à residência, comparativamente aos cães, representam um elo importante no ciclo da raiva como predadores de morcegos.

As imagens seguintes foram capturadas durante uma coleta noturna de morcegos em forro de uma residência em Abunã (Rondônia) em 2015. As redes de neblina foram montadas ao entardecer em frente ao forro e os

Figura 4.19 – Registro fotográfico de gato doméstico farejando morcegos recém-coletados de redes de neblina, mantidos em sacos de contenção

Foto: Almeida, M. F.

Figura 4.20 – Registros fotográficos de gato doméstico saltando em morcego preso nas bolsas da rede de neblina, e detalhe do morcego (*Eumops perotis*) ferido e morto na rede, após o ataque do gato

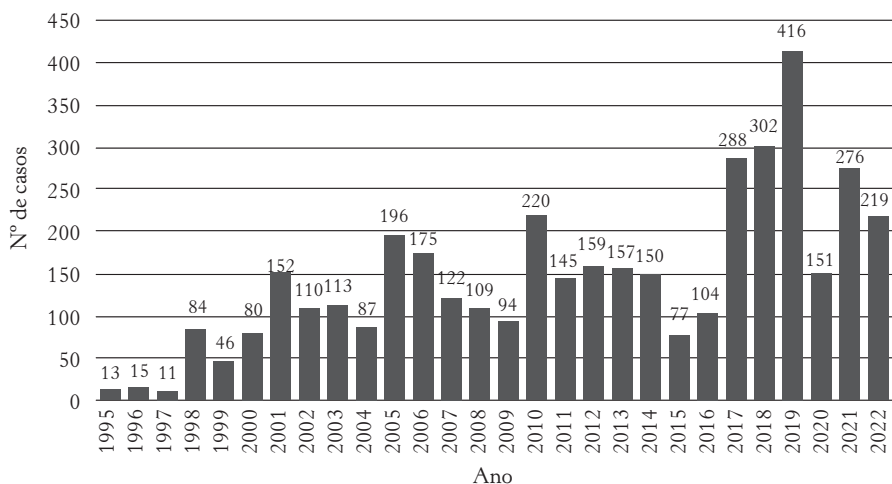
Foto: Almeida, M. F.

morcegos que ficavam presos na rede eram retirados e colocados em sacos de contenção para registro das medidas morfológicas e posterior soltura (Figuras 4.19 e 4.20).

4.2.4 Raiva em morcegos

Com o declínio de casos de raiva canina e felina em todo o país, a ocorrência de casos em espécies silvestres, até então eclipsada pelo ciclo canino, tornou-se prevalente, em especial a raiva em morcegos. Dessa forma, enquanto o número de casos de raiva canina diminuía, o número de casos de raiva em morcegos aumentava. No período de 1994 a 2006, foram registrados no país 1.123 casos de raiva em morcegos e, no período seguinte, de 2007 a 2019, o número foi de 2.343 (Gráfico 4.5). O aumento numérico não significa, entretanto, maior ocorrência de casos, estando mais associado à intensificação da pesquisa do vírus, aumento na divulgação dos casos positivos na mídia e na melhoria da vigilância passiva. Dados estatísticos de casos de raiva em morcegos e tratamentos antirrábicos após mordedura por morcegos de períodos anteriores são apresentados no Capítulo 3, "A história da raiva em morcegos".

Morcegos diagnosticados com raiva já foram documentados em todos os 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, e o vírus já foi isolado em 45 das 185 espécies de morcegos com registro no território nacional (Sodré;

Gráfico 4.5 – Casos de raiva em morcegos no Brasil, 1994 a 2022

Fonte: Brasil, SVS/MS, 2016, 2020, 2023

Gama; Almeida, 2010; Escobar et al., 2015). No estado de São Paulo, o morcego frugívoro *A. lituratus* tem sido apontado como a espécie mais frequentemente diagnosticada com raiva (Albas et al., 2009, 2011a; Almeida et al., 2011b; Cunha et al., 2006; Fahl et al., 2012; Queiroz et al., 2009; 2012; Sodré; Gama; Almeida, 2010).

Os dados dos casos de raiva em morcegos no Brasil, disponíveis no Sistema de Informação Regional de Vigilância Epidemiológica da Raiva (Sirvera) da Opas, referentes ao período de 1999 a 2019, são menores que os apresentados no Gráfico 4.5, elaborado a partir de dados do Ministério da Saúde. Essa diferença ocorre, provavelmente, pelo envio de relatórios com dados parciais, não complementados posteriormente, como citado anteriormente. Segundo os dados do Sirvera, dos 2.028 casos registrados no período de 1999 a 2019, 1.286 foram em morcegos não hematófagos, 408 em morcegos hematófagos e 334 em morcegos categorizados como não identificados quanto ao hábito alimentar. A partir de 2011, não há mais registro de morcegos categorizados como não identificados no Sirvera, graças à capacitação das equipes na identificação. Observa-se também o reduzido número de morcegos hematófagos no período (408), o que pode ser explicado pelo fato de as atividades de vigilância desses morcegos, de responsabilidade do MAPA, priorizarem o controle populacional dos morcegos hematófagos

D. rotundus, pela aplicação da pasta anticoagulante, enviando para laboratório apenas uma amostragem dos morcegos capturados em abrigos, de forma ativa. Os morcegos não hematófagos são, em geral, encaminhados para os serviços de saúde municipais e estaduais e foram, em sua maioria, encontrados pela população em situação atípica, classificadas como não habituais para o comportamento das espécies, sugerindo a suspeita de raiva, como, por exemplo: caídos imóveis no chão; expostos ao sol ou apresentando incapacidade de voar (São Paulo, 2017).

No estado do Ceará, no período de 2007 a 2018, ocorreram 597 casos de raiva animal, 33,8% deles envolvendo morcegos não hematófagos e 2% em morcegos hematófagos (Ceará, 2019).

A presença de Anticorpos Neutralizantes (AcN) tem sido demonstrada em espécies de morcegos hematófagas e não hematófagas em diferentes regiões do Brasil. Almeida et al. (2011b) observaram que 5,9% dos 1.618 soros analisados apresentaram títulos de AcN acima de 0,5 UI/mL, sendo que as amostras reagentes eram provenientes de quinze espécies, a maioria delas de hábito alimentar insetívoro. Costa et al. (2013), detectaram que 50,8% das 307 amostras de soro, de 28 espécies, tinham títulos maiores que 0,5 UI/mL. No estudo de Casagrande et al. (2014), 72% dos 125 soros de morcegos *D. rotundus* apresentaram títulos entre 0,1 UI/mL e 0,5 UI/mL. No estudo de Ferrari (2015), 30,1% dos 299 soros de morcegos *D. rotundus* analisados foram reagentes considerando 0,5 UI/mL como ponto de corte, 33,1% dos soros reagiram na faixa de título entre 0,11 e 0,22 UI/mL, e 34,1% foram reagentes na faixa entre 0,22 e 0,44 UI/mL; dessa forma, 291 dos 299 soros apresentaram algum título de AcN. Nesse estudo, todos os indivíduos de um abrigo situado a menos de 1.500 metros de um foco de raiva bovina apresentaram sorologia reagente, sendo 36,4% dos soros maior que 0,5 UI/mL, 54,5% com títulos entre 0,22 e 0,49 UI/mL, e 9% entre 0,11 e 0,22 UI/mL.

Oliveira et al. (2015) observaram que 50,3% dos 441 soros analisados, de nove espécies, tinham títulos maiores que 0,5 UI/mL. Costa et al. (2017) detectaram 64% de soros reagentes em 230 soros analisados, de dezessete espécies de morcegos. Entre os soros analisados, 28 eram do morcego *D. rotundus*, com 19 reagentes (67,9%). Almeida et al. (2019) analisaram o soro de 1.047 morcegos, obtiveram 183 soros reagentes, com títulos maiores que 0,5 UI/mL, de morcegos pertencentes a 31 espécies. Megid et al. (2021)

analisaram o soro de 64 morcegos *D. rotundus* e obtiveram 13 soros reagentes com títulos iguais ou acima de 0,5 UI/mL, e 17 soros reagentes com títulos entre 0,1 e 0,3 UI/mL.

Considerando que a presença de AcN é um indicativo de contato prévio do sistema imunológico do morcego com o vírus, esses estudos mostram que o vírus da raiva circula ativamente nessas populações, com contínuo desafio viral. O significado da presença de AcN em morcegos precisa ser mais estudado. Questões como o tempo de persistência dos AcN no organismo desses animais e se os baixos níveis destes AcN estão associados à reexposição, ao contato materno, ao contato com outros indivíduos da colônia, ao estresse ambiental, entre outras hipóteses, ainda não estão definidas. Alguns autores têm levantado como hipóteses: a exposição ao vírus da raiva logo após o nascimento (Steece; Altenbach, 1989); infecções subclínicas, subletais ou assintomáticas (ibidem; Blackwood et al., 2013); a atividade reprodutiva, como observado por Turnelle et al. (2010), em colônias de milhares de morcegos *T. brasiliensis*, com maior soroprevalência entre fêmeas, fato atribuído ao estresse populacional e ao intenso contato corporal durante a prenhez e a lactação; as mudanças sazonais na ecologia do abrigo (ibidem) e a migração de indivíduos infectados entre colônias (Blackwood et al., 2013; Streicker et al., 2012).

Blackwood et al. (2013) sugerem que, em contraste com outros carnívoros e mamíferos, a probabilidade do morcego *D. rotundus* desenvolver infecção letal após exposição ao vírus é bastante baixa (menor que 10%), permitindo a persistência viral na reprodução lenta das colônias e, da mesma forma, a alta prevalência de AcN em outras espécies de morcegos sugere a sobrevida frequente após a exposição, o que pode ser uma característica geral dos morcegos.

A primeira lista de morcegos diagnosticados com raiva no Brasil foi publicada em 1953 por Augusto Ruschi e incluía 17 espécies, sendo 15 espécies não hematófagas e 2 das 3 espécies hematófagas (*D. rotundus* e *D. ecaudata)*. A lista foi atualizada para 27 espécies por Uieda et al. (1996), incluindo a terceira espécie hematófaga *Diaemus youngi*. Sodré, Gama e Almeida (2010) publicaram uma nova lista com 41 espécies de 25 gêneros e 3 famílias: Phyllostomidae, que representaram 43,9% das espécies, Vespertilionidae (29,3%) e Molossidae (26,8%). Constantine (2009, apud Escobar et al., 2015) incluiu mais 5 espécies com isolamento do vírus da raiva no Brasil, 3 da família

Phyllostomidae e 2 da família Molossidae, totalizando 46 espécies. Entretanto, uma das espécies citadas, o morcego insetívoro *Molossus sinaloae,* não habita o território brasileiro, não consta no livro de morcegos do Brasil (Reis et al., 2007), tampouco da lista de morcegos brasileiros de setembro de 2020 da Sociedade Brasileira para o Estudo de Quirópteros (SBEQ, 2021). A espécie tem como habitat a América Central e o norte da América do Sul (Nowak, 1999), com registros no México, Colômbia, Trindade y Tobago, Suriname, Belize, Costa Rica, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, Nicarágua, Panamá, Venezuela e Bolívia (IUCN, 2021). Com base nesses dados e não tendo sido encontrado nenhum registro da presença no Brasil do morcego *M. sinaloae,* consideramos então como 45 o total de espécies de morcegos diagnosticadas com raiva no Brasil (Quadro 4.9).

Entre as espécies de morcegos positivas para raiva no Brasil, 29 apresentam comportamento sinantrópico e já foram observadas explorando refúgios em habitações humanas, edificações ou no entorno delas: sótãos, forros, porões, vãos de dilatação de edifícios, construções abandonadas, entre muitas outras possibilidades (Taddei, 1996). No levantamento de Sodré, Gama e Almeida (2010), das espécies de morcegos positivas para raiva no Brasil, 52,5% dos morcegos foram encontrados em situações classificadas como atípicas para o comportamento das espécies, como, por exemplo: caídos imóveis no chão; expostos ao sol ou incapazes de voar; 11,4% foram coletados dentro de residências e 8,2% pendurados em paredes de edificações.

Nunes, Rocha e Cordeiro-Estrela (2017) relatam 84 espécies de morcegos no Brasil encontradas em ambientes urbanos. A urbanização criou espaços que podem e têm sido usados como abrigos por espécies de morcegos capazes de se adaptar às condições oferecidas nesse ambiente, ao mesmo tempo em que afasta as espécies mais sensíveis a essas condições. A presença dos morcegos em ambiente urbano implica em possível contato dos morcegos com cães e gatos domésticos, na interação com humanos, no risco potencial de transmissão da raiva e manutenção da circulação da doença.

A contínua expansão territorial humana reduziu tanto a área de forrageamento quanto os abrigos naturais dos morcegos (cavernas, grutas, ocos de árvores etc.); dessa forma, esses animais se deslocam para a área urbana, onde encontram abrigo e alimento em abundância, em especial para os morcegos insetívoros que são atraídos pela população de insetos abundante, a qual, por sua vez, é atraída pela iluminação das vias públicas (Rydell;

Racey, 1995). A oferta de abrigos e alimentos, aliada à falta de predadores no ambiente urbano, tem permitido a adaptação desses animais a abrigos em edificações.

Os resultados de estudos antigênicos e genéticos com amostras de quirópteros isoladas no Brasil são apresentados e discutidos no tópico 3.3.

Quadro 4.9 – Lista das espécies de morcegos positivas para raiva no Brasil, segundo família e citação bibliográfica.

	Família Molossidae	**Referências**
1	*Eumops auripendulus*	Uieda et al.,1996
2	*Eumops glaucinus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
3	*Eumops perotis*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
4	*Cynomops abrasus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
5	Cynomops planirostris	Sodré; Gama, Almeida, 2010
6	*Molossops neglectus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
7	*Molossus molossus*	Uieda et al.,1996.
8	*Molossus rufus*	Ruschi, 1953
9	*Nyctinomops laticaudatus*	Uieda et al.,1996
10	*Nyctinomops macrotis*	Uieda et al.,1996
11	*Promops nasutus*	Escobar et al., 2015
12	*Tadarida brasiliensis*	Uieda et al.,1996
	Família Phyllostomidae	
13	*Anoura caudifer*	Ruschi, 1953
14	*Anoura geoffroyi*	Ruschi, 1953
15	*Artibeus fimbriatus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
16	*Artibeus lituratus*	Uieda et al., 1996
17	*Artibeus planirostris*	Escobar et al., 2015
18	*Artibeus jamaicensis*	Ruschi, 1953
19	*Carollia perscipillata*	Uieda et al.,1996
20	*Chrotopterus auritus*	Ruschi, 1953
21	*Desmodus rotundus*	Ruschi, 1953
22	*Diaemus youngi*	Uieda et al.,1996
23	*Diphylla ecaudata*	Ruschi, 1953
24	*Glossophaga soricina*	Ruschi, 1953
25	*Lonchorrhina aurita*	Ruschi, 1953
26	*Lophostoma brasiliense*	Ruschi, 1953
27	*Micronycteris megalotis*	Ruschi, 1953
28	*Phyllostomus hastatus*	Ruschi, 1953
29	*Platyrrhinus lineatus*	Ruschi, 1953
30	*Sturnira lilium*	Escobar et al., 2015

31	*Trachops cirrhosus*	Ruschi, 1953
32	*Uroderma bilobatum*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
33	*Vampyrodes caracciolae*	Escobar et al., 2015
	Família Vespertilionidae	
34	*Eptesicus brasiliensis*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
35	*Eptesicus diminutus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
36	*Eptesicus furinalis*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
37	*Histiotus velatus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
38	*Lasirus blossevillii*	Ruschi, 1953
39	*Lasiurus cinereus*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
40	*Lasiurus ega*	Ruschi, 1953
41	*Lasiurus egregius*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
42	*Myotis albescens*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
43	*Myotis levis*	Sodré; Gama, Almeida, 2010
44	*Myotis nigricans*	Ruschi, 1953
45	*Myotis riparius*	Sodré; Gama, Almeida, 2010

As divergências de nomenclatura entre a primeira lista de Ruschi (1952) e as demais listas deve-se a subsequentes revisões feitas por especialistas.

Dasypterus intermedius (= *Lasiurus ega*); *Molossus ater* (= *M. rufus*); *Molossops abrasus* (= *Cynomops abrasus*); *Tonatia brasiliense* (= *Lophostoma brasiliense*); *Artibeus jamaicensis* (= *A. planirostris*) e *Lasiurus borealis* (= *L. blossevillii*).

Fonte: RUSCHI (1952); UIEDA et al. (1996); SODRÉ, GAMA e ALMEIDA (2010); ESCOBAR et al. (2015).

4.2.5 Raiva em animais silvestres terrestres

4.2.5.1 Século XX

Pouca informação foi encontrada sobre raiva em animais silvestres terrestres no período anterior ao ano 2000. A primeira menção a casos de raiva nesses animais no Brasil foi encontrada no jornal *Alto Madeira* (RO) na edição 142, de 1918, que trazia notícias de uma epidemia de hidrofobia nos municípios de Macau Assú, Angicos e Serra Negra, no Rio Grande do Norte, causada por raposas e gatos. Segundo o jornal "também é grande o número de animais de criação mordidos. A população está alarmada... mais de cem pessoas foram mordidas, já se tendo constatado casos de morte". No mesmo ano, na edição 139B, o jornal anunciou duas pessoas mortas de hidrofobia após serem mordidas por uma raposa. A epizootia é confirmada

em 1919, pelo governador do Rio Grande do Norte, em mensagem à Assembleia, na qual relatou:

> [...] durante alguns meses do ano passado ocorreu em vários municípios do interior, a estranha epizootia da raiva nas raposas selvagens, pelas quais foram mordidas várias pessoas. Sempre que possível o governador prestou assistência às vítimas desse terrível mal fazendo transportar os enfermos para o Instituto Pasteur do Recife (BNDigital, Mensagens do governador do Rio Grande do Norte, 1919, ed.1).

Poucos relatos de tratamento antirrábico humano após agressão por animais silvestres terrestres foram encontrados em documentos oficiais. O Instituto Pasteur do Amazonas relatou um caso de tratamento após agressão por macaco no período de 1926 a 1929 (Mensagens dos Presidentes dos Estados Brasileiros (AM) à Assembleia de 1929, ed.1). No relatório do Instituto Bacteriológico, Antirrábico e Vaccinogênico da Bahia, de 1927, consta o tratamento de uma pessoa vítima de agressão por uma raposa (BNDigital, Mensagens dos Presidentes dos Estados Brasileiros (BA) à Assembleia, 1927, ed.1). O Instituto Pasteur de São Paulo apresentou relatório para o período de maio de 1930 a agosto de 1937, segundo o qual realizou tratamento em 4.731 pessoas, mencionando, entre os tratados, 11 casos de mordedura por macacos, 4 por raposas e 1 por quati (Vaz, 1937, 1938). Em 1935, o Serviço Antirrábico da Diretoria de Saúde Pública de Minas Gerais, relatou um caso de mordedura por um lobo e um por macaco, entre as 944 pessoas atendidas (*O Brazil-Médico*, 1937, ed.26).

A presença de animais silvestres em relatórios era rara; Carini (1915, 1916) registrou dois macacos recebidos no Instituto Pasteur de São Paulo em 1914 e em urso (?) em 1915, com diagnóstico negativo para raiva. Santos e Passos (1947, apud Nilsson, 1969) tem sido apresentado como o primeiro diagnóstico positivo de raiva, feito em uma raposa do Nordeste do país, identificada como *Canis vetulus*. Entretanto, Vaz (1938) publicou, no relatório do Instituto Pasteur de São Paulo, um caso de 1937 de um quati domesticado que se "torna triste e com voz rouca e morde uma pessoa". O quati morreu e foi enviado para diagnóstico. O exame anatomopatológico do animal foi negativo, mas o diagnóstico biológico foi positivo para raiva. A pessoa mordida recebeu tratamento.

No relatório de Coelho, Alves Filho e Moreira (1958), sobre as atividades do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, no período de 1950 a 1956, há o relato de 223 pessoas que receberam tratamento antirrábico após mordeduras por macacos. O relatório aponta a ocorrência de catorze mortes humanas por raiva nesse período, mas não especifica qual o animal envolvido nas mortes; entretanto, a maioria dos casos de raiva humana (mais de 90%) nesse período era decorrente de mordeduras por cães, do que se supõe que qualquer outro animal teria merecido destaque no relatório.

Os casos de raiva em animais silvestres terrestres e casos de pessoas agredidas por esses animais começaram a ser relatados, com maior frequência, nos relatórios e boletins oficiais, a partir das décadas de 1960 e 1970, mas ainda como eventos esporádicos e isolados.

Silva e Breckenfeld (1968) reportaram o diagnóstico positivo para raiva, na prova biológica, em dois lobos-guarás (*Chrysocyon brachyurus*), mantidos em cativeiro desde 1965, procedentes da Fundação ZooBotânica de Brasília.

Corrêa e Passos (2001) relataram a ocorrência, no Rio de Janeiro, no período de 1965 a 1974, de 19 casos de raiva, sendo 7 em saguis, 5 em macacos, 4 em cervos, 2 em ratos e 1 em esquilo, mantidos em cativeiro ou criados como animais de estimação. Para São Paulo, os autores relataram 18 casos de raiva no período de 1971 a 1978, sendo 6 em saguis, 8 em macacos, 1 em jaguatirica, 1 em raposa (*D. thous*), 1 em gato-do-mato (*Leopardus tigrina*) e 1 em cervo (Quadro 4.10).

Almeida (1975) relata a ocorrência de 2 casos de raiva em macacos, 2 em lhamas, 1 em puma e 1 em sagui em 1970; e 1 macaco em 1972 no Rio Grande do Sul. Chama a atenção o relato em duas lhamas, animal que não pertence à fauna brasileira; entretanto, o Rio Grande do Sul faz fronteira com países nos quais a lhama habita, o mesmo quanto ao puma, que assim como a lhama vive em locais de temperaturas bem mais baixas que o Sul do Brasil. Pode também ter ocorrido erro na identificação e se tratar de outro felídeo (Quadro 4.10). Almeida (1975) também relata sobre 4 pessoas que receberam tratamento antirrábico no Rio Grande do Sul, após mordedura por macacos, 2 em 1970 e 2 em 1971.

Freitas et al. (1977) relataram a ocorrência de 42 pessoas agredidas por raposas no Ceará no período de 1972 a 1977 (9 em 1972, 13 em 1973, 6 em 1974, 11 em 1975, 2 em 1976 e 1 em 1977), sendo que 25 casos ocorreram no município de Quixadá. Todos os agredidos receberam vacina antirrábica.

Quadro 4.10 – Casos de raiva em animais silvestres terrestres nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, 1965 a 1982.

Estado	Primatas	Carnívoros	Herbívoros	Felinos	Roedores	Onívoros
RJ (1965 a 1974)	7 saguis 5 macacos	–	4 cervos	–	2 ratos 1 esquilo	–
RS (1970 e 1972)	3 macacos	–	2 lhamas	1 puma	–	–
SP (1971 a 1978)	6 saguis 8 macacos	1 raposinha	1 cervo	1 jaguatirica 1 gato do mato	–	–

Fonte: Almeida, 1975; Corrêa; Passos, 2001.

Os autores entrevistaram 19 das 25 pessoas agredidas, e 11 delas haviam sido mordidas quando adentraram a mata, 4 quando andavam pela estrada, 2 dentro das suas casas e 1 no curral. Em apenas um caso a pessoa surpreendeu o animal em seu refúgio; nos outros casos a pessoa foi surpreendida pelo animal e em apenas um caso houve agressão por mais de uma raposa. Os autores também fizeram entrevista em doze outras propriedades de Quixadá, escolhidas ao acaso, e em três delas havia relato de mordidas de raposas em bovinos.

Nos dados de raiva animal para o período de 1966 a 1998, publicados nos boletins da defesa sanitária animal do Ministério da Agricultura, de 1971 a 1998, o primeiro relato de raiva em animais silvestres foi feito no boletim de 1970, no qual são citados dois casos sem especificar o animal. O mesmo relato foi feito nos boletins de 1971 (1 caso), 1974 (10 casos), 1975 e 1976 (4 casos para cada ano), 1977 (9 casos) e 1978 (26 casos), sempre sem especificar o animal envolvido, totalizando 56 casos. A partir de 1979, os boletins passaram a discriminar os animais silvestres terrestres, com exceção de 1980, no qual 26 casos são citados sem especificação. Nos boletins de 1980 e 1981 foram citados, em cada ano, uma raposa para o estado do Ceará. Somente em 1982, o número de espécies de animais silvestres com raiva chamou a atenção e foi relatado como "fato muito importante e que requer estudo mais aprofundado". Nesse ano, foram relatados 4 macacos no Espírito Santo; 1 sagui e 2 macacos em Pernambuco; 1 raposa e 1 sagui no Ceará; 1 veado no Piauí; 1 macaco no Pará; 1 macaco e 1 lontra no Mato Grosso; 3 raposas no Rio de Janeiro, e 1 raposa, 1 quati e 7 coelhos em São Paulo.

O total de casos de raiva em animais silvestres terrestres citados nos boletins de 1971 a 1998 foi de 430. Em 113 casos, o animal não foi identificado:

56 do período de 1971 a 1978, 24 para 1980, 30 para 1986 e 3 para 1990 e, portanto, não constam da Tabela 4.6, na qual são apresentados os dados a partir de 1979. Entre os 317 casos nos quais os animais foram identificados, com ocorrência registrada em dezenove estados, o destaque foi para as raposas (195) e primatas não humanos (51). O maior número de ocorrências foi registrado para os estados do Nordeste do país (233). Na Região Nordeste, o destaque foi para o estado do Ceará, com 104 casos de raiva em raposas entre os 132 casos registrados (Tabela 4.6).

A Tabela 4.6 fornece um panorama da raiva em animais silvestres terrestres no Brasil, no período de 1979 a 1998, mostrando a diversidade de espécies envolvidas no ciclo da doença; entretanto, os dados são inconsistentes quando comparados com os dados apresentados em publicações do período. Aguiar et al. (1996) relataram, para São Paulo, um caso de raiva em um preá (*Cavia sp*), em 1991, caso que não consta dos boletins. O mesmo quanto a Gomes (2004), que relatou 18 raposas para o Ceará no período de 1980 a 1986, enquanto o boletim registra apenas 10 casos nesse período. Essa discrepância talvez possa ser explicada pela falta de comunicação dos casos dos níveis locais para o nível federal, uma vez que a queixa do não envio de relatórios estaduais foi relatada em alguns boletins; outra possibilidade é que o registro dos casos tenha sido feito ao Ministério da Saúde.

Na cidade de São Paulo, no período de 1988 a 1994, foram submetidos a diagnostico de raiva 201 espécimes silvestres terrestres. Os gambás (64), saguis (67), macacos-prego e os bugios (40) representaram 85,1% do total da amostra. A maioria dos espécimes era proveniente do próprio município, representando 82,1%. Um preá (*Cavia sp*), do ano de 1991, originário de São Lourenço, Minas Gerais, foi positivo para raiva. Este animal chegou morto, após ser atropelado na estrada, trazido pelo próprio motorista que vinha de Minas Gerais para São Paulo. (Aguiar et al., 1996). Apesar de ser uma área intensamente urbanizada, a cidade de São Paulo possui aproximadamente 40 áreas verdes remanescentes (áreas de preservação ambiental) ou áreas planejadas para entretenimento da população (parques públicos). Algumas dessas áreas oferecem condições de sobrevivência e são habitadas por várias espécies de animais silvestres terrestres.

Almeida et al. (2001) confirmaram os marsupiais e os primatas não humanos como as espécies mais frequentes na cidade de São Paulo no período de 1994 a 1997. Na dosagem de anticorpos antirrábicos neutralizantes (AcN)

Tabela 4.6 – Casos de raiva em animais silvestres terrestres no Brasil, por estado, 1979 a 1998.

Animal/ Estado	Raposa	Primata	Veado	Quati	Guaxinim	Anta	Lontra	Roedor	Coelho	Total
CE	104	19	0	0	2	0	0	7	0	132
PE	32	8	0	2	0	0	0	4	0	46
RN	14	3	0	0	0	0	0	1	0	18
BA	24	0	0	0	0	0	0	0	0	24
PB	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PI	4	0	1	0	0	0	0	0	0	5
SE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MA	4	0	2	0	0	0	0	0	0	6
AP	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
PA	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4
GO	4	1	0	0	0	1	0	1	0	7
MT	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
MS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
MG	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
SP	1	1	0	2	0	0	0	0	7	11
ES	0	8	1	0	0	0	0	0	0	9
RJ	3	5	0	0	0	0	0	0	1	9
RS	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
SC	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
Total	**195**	**51**	**5**	**4**	**3**	**1**	**1**	**16**	**8**	**284**

Fonte: Brasil-Mapa, Boletim de Defesa Sanitária Animal, Mapa, 1979 a 1998.

realizada em 547 amostras de silvestres terrestres, os gambás representaram 45% da amostragem, e 13% dos 246 gambás apresentavam AcN para raiva. Araujo (2012) apresentou uma positividade de AcN de 37.1% entre os 140 soros de gambás analisados no estado de São Paulo, e Bacchiega (2014) detectou 17,9% de positividade de AcN em 67 soros de gambás de cidades do interior do estado de São Paulo.

A predominância dos gambás sobre as demais espécies foi explicada por Almeida et al. (2001), pela redução drástica de predadores de topo na cadeia alimentar, em seu ambiente original. Cidades como São Paulo não comportam populações desses predadores em seu ecossistema e, portanto, as espécies mais generalistas, como os gambás, passam a prevalecer pois reúnem alta adaptabilidade, viabilidade, agilidade e longevidade. A maioria dos animais foram capturados em residências ou prédios públicos como escolas e creches, ou capturados pelo cão da casa. Os resultados de Almeida (2001), Araujo (2012) e Bacchiega (2014) sustentam o contato desses animais com o vírus da raiva e demostram sua circulação, sem ocorrência de morte. Os fatos citados, somado ao fato de os gambás serem animais sinantrópicos, que habitam tanto o ambiente rural como o urbano, e manterem contato com outros animais silvestres, com animais de produção e com humanos, tornaria os gambás animais com potencial de risco no ciclo da raiva; entretanto, até o momento não há relatos de casos de raiva nessa espécie, senão esporádicos.

Na pesquisa de Almeida et al. (2001), os primatas não humanos representaram 37% da amostragem, com 203 animais testados para AcN e uma positividade de 17,7%. Quanto à procedência, 42,4% dos animais eram naturais de outras regiões do país (26 bugios, 58 saguis-de-tufos-brancos e 2 saimiris (*S. sciureus*)), 17 eram procedentes de apreensões realizadas pelas Polícias Florestal e Federal ou o IBAMA e 63 apresentavam comportamento de animal de cativeiro. Esses fatos confirmam que os animais foram introduzidos na região como animais de estimação, ainda filhotes e, ao atingirem a maturidade sexual, que é acompanhada por modificações comportamentais pouco adaptadas à vida de cativeiro, seus donos decidiram doá-los ou soltá-los em alguma área verde, incorrendo em grande prejuízo para o animal, que, por causa de sua domesticação, não consegue sobreviver por conta própria, entrando em domicílios em busca de alimentação e abrigo. A maioria dos animais foi capturada nas proximidades de residências. Situação semelhante ocorreu com os primatas não humanos no Ceará, como apresentado mais

adiante. Araujo (2012) realizou a pesquisa de AcN no soro de 37 primatas não humanos e encontrou uma positividade de 21,6% em área de soltura no litoral norte do estado de São Paulo.

No Ceará, no período de junho de 1980 a julho de 1986, 18 raposas (*D. vetulus*) foram diagnosticadas positivas para raiva, e 60 pessoas sofreram agressão por esse animal no período de 1985 a julho de 1986 no município de Tianguá (CE) e cidades vizinhas (Barros; Freitas; Sousa, 1989 apud Gomes, 2004).

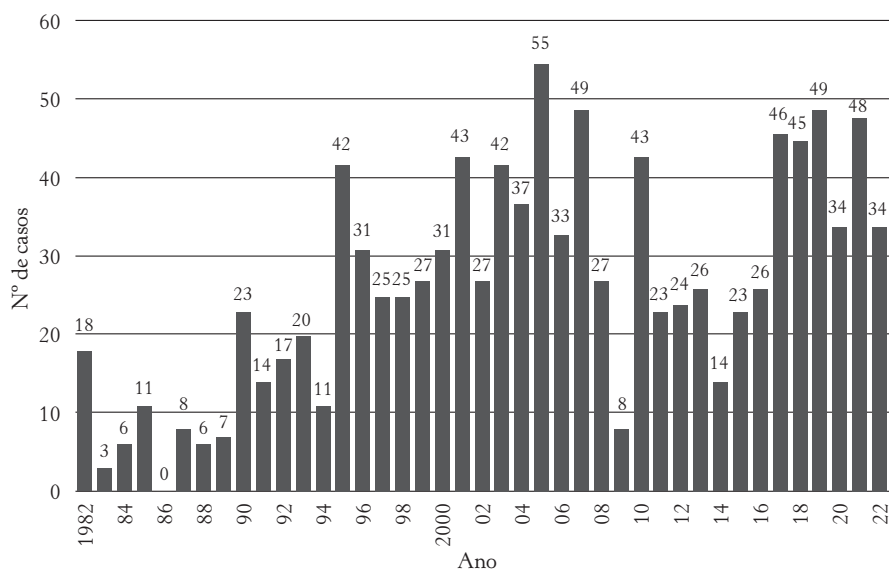
Como se observa dos relatos descritos e do Gráfico 4.6, a raiva nos animais silvestres terrestres era relatada em números baixos se comparados ao número de canídeos domésticos; entretanto, com o controle da doença nos canídeos, a média dos registros de casos em silvestres terrestres no período de 2016 a 2019 foi de 39, maior do que a média de caninos, que foi de 5 casos no mesmo período, porém a média de casos entre os morcegos no mesmo período foi de 277, o que os torna o principal reservatório da doença.

Os relatos anteriores também deixam clara a importância da raposa como reservatório silvestre da raiva no Brasil, assim como ocorreu ao longo da história da raiva em países da Europa e da América do Norte (tópicos 1.2 a 1.5). A importância epidemiológica desse reservatório no ciclo rábico no Brasil seria confirmada no século seguinte e é apresentada a seguir, no tópico 4.2.5.2.

Com relação à raiva humana, embora a transmissão pelo cão fosse predominante, representando mais de 90% dos casos, a raiva humana transmitida por animais silvestres terrestres já era relatada nesse período. Os relatórios da Fundação SESP (Serviços Especiais de Saúde Pública) relataram a ocorrência de 3 casos de raiva humana transmitida por raposas em 1975 e 1977, 1 em Pernambuco e 2 em Alagoas (apud Freitas et al., 1977; Luz, 1988). No período de 1980 a 1993, ocorreram no Brasil 31 casos de raiva humana transmitida por esses animais, número que pode ser maior considerando os casos em que o animal agressor foi categorizado como ignorado. A raposa foi o animal mais frequentemente envolvido em agressões, com 17 casos, seguida pelos primatas, com 9 casos, o gato selvagem, com 3 casos, e o gambá e o caititu, com 1 caso cada (Aguiar et al., 1996). O tópico 4.2.1 apresenta detalhamento sobre o tema.

4.2.5.2 Século XX e XXI

Após o declínio do número de casos em cães e gatos no Brasil, a raiva nos silvestres terrestres, reservatórios naturais da doença, tem sido mais estudada. Os casos se concentram nas regiões Norte e Nordeste do país, com ocorrências eventuais em outros estados. O Gráfico 4.6 apresenta os casos de raiva em animais silvestres no Brasil no período de 1982 a 2022 e mostra um aumento do número de casos a partir da década de 1990; entretanto, a distribuição de casos não segue um padrão, como ocorre para outros animais; os números são irregulares, com aumentos e quedas do número de casos, sem tendência definida.

Gráfico 4.6 – Casos de raiva em animais silvestres terrestres no Brasil, 1982 a 2022

Fonte: Brasil-Mapa. Boletim de defesa sanitária animal, período 1982 a 1994; BRASIL, SVS/MS, 2023; Opas-Sirvera, período de 1995 a 2021

No Brasil, no período de 2002 a 2012, foram notificados 460 casos de raiva em silvestres terrestres e 86,1% deles envolviam canídeos silvestres como o cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) ou raposas de várias espécies. Os primatas não humanos responderam por 11,3% do total, a maioria identificada como saguis (*Callithrix jacchus*), e apenas um macaco de espécie

não identificada (*Cebbus* sp). Ainda foram registrados dez casos (2,2%) em mão-pelada, também chamado de guaxinim (*Procyon cancrivorous)*, um gato-do-mato de espécie não identificada e uma cutia (*Dasipoctra azarae*) (Mairinque-Rocha, 2014; Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011). Um único relato de raiva em um mustelídeo foi registrado em uma irara (*Eira barbara*) de Apuí, no Amazonas, em 2007 (Casseb, 2009).

Em relação ao local de ocorrência, no período de 2002 a 2012, a maior parte dos casos de raiva em canídeos silvestres ocorreu na Região Nordeste, nos estados de Pernambuco (30,1%) e do Ceará (22,7%). Dos casos confirmados de raiva em primatas não humanos, 96,2% ocorreram no Ceará, envolvendo saguis, onde também ocorreram os dez casos em mão-pelada (*P. cancrivorus*). O único caso em macaco (*Cebbus* sp) teve registro em Mato Grosso. Casos de raiva em animais silvestres também foram registrados nos estados de Alagoas, Sergipe, Piauí, Rio Grande do Norte, Bahia, Paraíba e Maranhão (Mairinque-Rocha, 2014; Wada; Rocha; Maia-Elkhoury, 2011).

Os dados do atendimento antirrábico pós-exposição no Brasil para o período de 2002 a 2012 mostram que 36.822 e 11.539 pessoas, respectivamente, procuraram atendimento após contato que gerou algum tipo de lesão com primatas não humanos e canídeos silvestres e, embora muito menor que o número de atendimentos no mesmo período após agressão por cães (4.507.140), os números são relevantes (Mairinque-Rocha, 2014). Carnieli et al. (2008) comparam o número de agressões a humanos por silvestres do ano de 1999, no qual apenas 6 pessoas receberam atendimento (5 por primatas não humanos e 1 por raposa), a 2005, ano no qual 4.523 pessoas receberam atendimento (3.360 por primatas não humanos e 1.163 por raposas e outras espécies de menor importância epidemiológica).

Silva et al. (2009) isolaram o vírus da raiva nas glândulas parótidas de 12 raposas (*Pseudalopex vetulus*) atropeladas em rodovias da Paraíba. No Sergipe, Antunes et al (2018) detectaram 17 cachorros-do-mato (*C. thous*) positivos para raiva em 46 amostras analisadas, no período de 1987 a 2014, coletadas na mesma situação apontada na Paraíba, atropelamento em estradas. Gomes (2004) analisou 299 raposas *D. vetulus* (12 capturadas vivas e 287 recolhidas mortas por atropelamento) e 8 guaxinins atropelados nas proximidades da região de Patos (PB), detectando 12 raposas positivas para raiva e nenhum guaxinim. Na análise antigênica de 10 das 12 raposas positivas, 7 delas apresentavam perfil antigênico mais próximo do perfil

canino; esse grupo foi denominado de "raposa 2". As outras três formavam um grupo diferenciado não compatível com o perfil canino. Esse grupo foi denominado "raposa 1". O estudo genético confirmou a existência dessas duas variantes distintas, com as amostras do grupo "raposa 2" segregando mais próximas das amostras caninas.

No tópico 4.2.5.1 é apresentada a importância da raposa para o Nordeste e, em especial, para o estado do Ceará, com 130 dos 282 casos registrados para o período de 1979 a 1998 (Brasil, 1979-1998). O cachorro-do-mato (*C. thous*) não aparecia naquele período para o Ceará; entretanto, no período de 1990 a 2005, foram registrados 173 casos de raiva nesses animais e 6 casos envolvendo o mão-pelada (*Procyon cancrivorus*). A análise antigênica de cinco isolados de raiva provenientes de *C. thous* e um isolado de *P. cancrivorus* apresentaram perfil AgV2, associada ao cão doméstico. Na análise genética, os isolados do vírus da raiva de *C. thous* e *P. cancrivorus* segregaram na mesma linhagem que o isolado humano por exposição ao *P. cancrivorus* de 1997. Esta linhagem apresentou alta similaridade genética com a linhagem formada por um isolado canino, geograficamente e temporariamente relacionado às amostras silvestres, e não apresentou relação com amostras caninas de isolados das Américas e outros isolados caninos do Ceará, indicando se tratar de uma nova variante do vírus da raiva (Favoretto et al., 2006). No período seguinte, de 2007 a 2018, ocorreram 597 casos de raiva animal no estado, 21,3% deles envolvendo raposas e 10% em primatas, confirmando a importância desses animais na epidemiologia local da raiva (Ceará, 2019).

Dados do Ministério da Saúde para o período de 2016 a 2021 (até outubro de 2021) registram 173 casos em cachorros-do-mato ou raposas, com maior frequência nos anos de 2017 e 2018. Os estados mais acometidos proporcionalmente foram o Ceará, com 70 casos (40,5%), seguido da Bahia, com 48 casos (27,7%), Rio Grande do Norte, com 27 casos (15,6%), Pernambuco, com 18 casos (10,4%), Maranhão, com 8 (4,6%) e Piauí, com 2 (1,2%). As epizootias em cachorros-do-mato ou raposas atingiram um recorte de casos na Região Nordeste e, comparados com os registros de raiva em cães domésticos (53 casos), os casos de raiva em cachorros-do-mato foram quatro vezes maiores do que nos cães (Brasil-MS, 2021a).

A análise antigênica de três amostras do Ceará (um sagui e dois humanos mordidos por dois diferentes saguis) mostrou um perfil antigênico único de reatividade para os três isolados, não compatível com os perfis

pré-estabelecidos no painel de anticorpos monoclonais CDC/Opas. Esse padrão de reatividade não foi observado em nenhum outro reservatório conhecido das Américas (Favoretto et al., 2001). Mais duas variantes foram identificadas em silvestres terrestres que possuem como reservatório o cachorro-do mato (*C. thous*), isoladas no estado da Paraíba (Favoretto et al., 2006).

Bernardi et al. (2005) identificaram, pela primeira vez no Brasil, uma variante do vírus da raiva circulando em raposas (*Dusicyon vetulus*) do estado da Paraíba. Na análise genética, o grupo da variante relacionada a carnívoros terrestres se dividiu em três subgrupos: um deles segregou com amostras de variante canina (cães e gatos) e os outros dois com amostras de nove raposas da Paraíba. A observação de que amostras de raposas segregavam no mesmo grupo que carnívoros domésticos foi confirmada posteriormente por Sato et al. (2006) e por Carnieli et al. (2008).

No Rio Grande do Norte, no período de 2005 a 2018, ocorreram quarenta casos de raiva em raposas; a análise da variante antigênica de cinco amostras identificou a AgV 2, associada a cães (Menezes, 2018). Na análise antigênica de isolados de *C. thous* procedentes da Bahia, Piauí, Pernambuco e Sergipe e amostras de *P. vetulus* procedentes do Piauí, as amostras se mostraram estreitamente relacionadas e foram identificadas como AgV1 e AgV2, associadas a cães (Carnieli et al., 2008).

Por outro lado, do total de 53 casos de raiva em cães domésticos, registrados na Região Nordeste do país entre 2016 e 2021, 73,6% (39) foram relacionados com a variante antigênica do vírus rábico proveniente dos *C. thous*, mostrando a ocorrência de um ciclo de manutenção e transmissão entre cachorros-do-mato/raposas e os cães domésticos (Brasil-MS, 2021a).

Segundo Carnieli et al. (2008), o ciclo epidemiológico da raiva no Nordeste não foi interrompido, como ocorreu em outras regiões do país, pelas campanhas antirrábicas massivas de imunização de animais domésticos e, em consequência, casos de raiva em cães e canídeos selvagens continuaram sendo registrados. Entretanto, pode-se questionar se a razão disso não poderia ser um erro na estimativa da população canina e, em consequência, uma cobertura vacinal insuficiente para interromper o ciclo.

Oliveira et al. (2020) realizaram um estudo objetivando determinar a origem das linhagens mantidas no Brasil, em ciclos epidemiológicos independentes, pelo cachorro-do-mato (*C. thous*) e pelo cão doméstico, concluindo que, aparentemente, essas linhagens de vírus da raiva compartilharam um

ancestral comum e que evoluíram independentemente em cada um desses reservatórios.

Casseb (2009) realizou a análise antigênica e genética de um isolado de raiva de uma irara (*Eira barbara*) de 2007, do município de Apuí, no Amazonas. Na análise antigênica, a amostra apresentou perfil compatível com AgV4, associado ao morcego insetívoro *T. brasiliensis*. Na análise genética, entretanto, a amostra segregou em um grupo que foi denominado "morcegos não hematófagos". A amostra apresentou topologia distante das demais amostras de AgV4 e mais próxima de isolados de morcegos insetívoros *Molossus molossus* do Brasil.

Rocha et al. (2021), para o período de 2016 a 2020, apontaram, entre 3.310 amostras provenientes de cidades do estado de São Paulo, processadas no laboratório da Unesp-Botucatu, um caso de raiva em anta (*Tapirus terrestres*) e um em gato doméstico, ambos com variante AgV3.

Nas regiões Norte e Nordeste, os saguis, pequenos primatas que se alimentam de insetos e frutas, são frequentemente capturados para criação como animais de estimação, pois se adaptam facilmente ao ambiente humano, são animais espertos, curiosos, muito ativos e podem se tornar carinhosos e companheiros; porém, como qualquer animal silvestre, mantêm seu instinto de caça, preservação e comportamento de disputa por alimento, por fêmeas e por posição na hierarquia social do grupo ao qual pertence. Essas características propiciam o risco de mordeduras ou arranhaduras. Aguiar (2010) realizou entrevista com dezenove famílias que mantinham saguis como animal de estimação na área urbana periférica de dois municípios da região metropolitana de Fortaleza (CE). Os criadores confirmaram ter capturado o animal ou tê-lo ganhado de parentes ou amigos. Os saguis mantinham contato com os cães ou gatos da residência, parte deles já havia fugido alguma vez e voltado depois para a residência, e mais da metade relatou a ocorrência de agressões provocadas pelos saguis. Apenas 13% dos entrevistados afirmaram terem vacinado seus saguis contra a raiva, embora 94% afirmem vacinar seus cães e gatos. Vinte e nove amostras de saliva foram testadas para raiva com uma amostra positiva. Onze saguis foram sacrificados com três amostras positivas.

No que se refere ao registro de casos de raiva em silvestres terrestres, a correta identificação científica dos animais é um problema a ser resolvido. No Brasil, vive o animal chamado popularmente de mão-pelada (*P.*

cancrivorus). Em alguns textos, o mão-pelada é chamado de guaxinim, mas outro animal, também chamado popularmente de guaxinim, ou no inglês *raccoon* (*P. loctor),* vive nos Estados Unidos, Costa Rica e Panamá. Ambas as espécies apresentam semelhança física (Cheida; Guimarães; Beisiegel, 2013).

O mesmo acontece com as raposas, identificadas nos textos como *Dusicyon vetulus*, *Pseudalopex vetulus* ou *Lycalopex vetulus*, ou confundidas com o cachorro-do-mato, *Cerdocyon thous*, o que talvez explique a ausência de registro de raiva no cachorro-do-mato nos boletins da defesa sanitária animal do período anterior a 1998. Outras vezes, se usa o termo genérico "canídeos silvestres". As raposas-do-campo, *Lycalopex vetulus,* são encontradas no Brasil principalmente no bioma Cerrado, sendo a única espécie de mamífero carnívoro considerada endêmica desse bioma. Quanto à sinonímia citada, o nome mais aceito atualmente é *Lycalopex vetulus* (Beisiegel et al., 2013).

O cachorro-do-mato, *C. thous*, possui ampla distribuição geográfica no Brasil, sendo aparentemente tolerante a perturbações antrópicas, porém não à urbanização. Ocorre em todos os biomas brasileiros e em uma ampla variedade de habitats. Três subespécies habitam o Brasil: *C.t. entrerianus*, no Sul e Sudeste do Brasil; *C. t. azarae*, no Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste; e *C.t. thous*, no Nordeste e Norte do Brasil (ibidem).

Carnieli et al. (2008) salientam que as semelhanças morfológicas entre as duas espécies (se referindo ao *C. thous* e *P. vetulus)* favorecem o erro, pois podem confundir pesquisadores inexperientes na identificação de carnívoros, e a sobreposição geográfica na distribuição das duas espécies pode levar a uma identificação errônea, quando se baseia na área geográfica onde o animal foi encontrado. Vários estudos, porém, comprovaram que o *C. thous* é o mantenedor da raiva e é considerado o principal reservatório do vírus rábico na Região Nordeste (Carnieli et al., 2008; Favoretto et al, 2006; Souza et al, 2016).

O gato-do-mato ou gato selvagem, com registro de transmissão de um caso de raiva humana, é o nome popular usado para oito espécies de felinos silvestres brasileiros

Cabe lembrar que os animais silvestres da fauna brasileira são protegidos pela legislação. As leis federais nº 5.197, de janeiro de 1967, e nº 9.605, de fevereiro de 1998, proíbem a utilização, perseguição, destruição, caça, apanha e comércio de animais silvestres (Brasil, Lei nº 5.197, jan. 1967, Lei nº 9.605, fev. 1998).

4.2.6 Raiva em animais de produção

4.2.6.1 Séculos XIX e XX

Os primeiros bovinos chegaram ao Brasil em 1533, na capitania de São Vicente, em São Paulo, havendo, então, gradualmente, a expansão para as outras capitanias do país (Silva; Boaventura; Fioravanti, 2012). Desde então, os morcegos têm sido considerados um problema para a pecuária brasileira. Segundo Frei Vicente Salvador (Salvador, 1982), os maiores entraves para a pecuária até 1627 eram: "os buracos de tatus, os períodos prolongados de seca e as mordidas de morcegos hematófagos". A pecuária brasileira se expandiu e, em 2020, o efetivo era de 320.059.898 animais (IBGE, 2021).

Até o início do século XX, a transmissão da raiva para os animais de produção (bovídeos, equídeos, caprinos, ovinos, búfalos e suínos) era sempre associada aos cães. Isso só começaria a mudar com os estudos da epizootia de Biguaçu, em Santa Catarina, que estabeleceriam o morcego hematófago *D. rotundus* como o principal transmissor de raiva para esses animais (tópico 3.2.3.1). Entretanto, a associação da raiva com os cães como principal transmissor da doença permaneceria por vários anos, como se percebe pela nota da Sociedade Rural de Cuiabá, publicada no jornal *O Democrata* (MT), de 1929, edição 778. A nota relatava as características da epidemia de raiva no gado da cidade de Rosário Oeste: "a doença vai descendo pela margem direita do Rio Cuiabá" e a expansão da epidemia para cidades nos arredores da capital. Nessa epidemia, além dos casos nos animais de produção, ocorreram casos em cães, gatos e dois casos humanos. A nota recomenda ainda o "combate do mal pela eliminação dos cães sem utilidade, dos lobinhos e dos lobos". Ainda sobre o tema, o *Jornal do Commercio* (MT), de 1933, edição 1.274, relatou que a epidemia continuava avançando, atingindo os municípios de Diamantina e Cuiabá em 1928, e mantinha a indicação, como medida profilática, do sacrifício de todos os cães vadios, principais responsáveis diretos do contágio, e a incineração dos cadáveres dos animais, assim como das aves que se alimentam de cadáveres, como o urubu.

Dessa forma, mesmo após quase vinte anos das publicações de Carini (1911) e Horta (1911), que estabeleceram a mordedura alimentar do morcego hematófago *D. rotundus* como responsável pela transmissão do vírus, presente na saliva, para os animais de produção, os morcegos não eram

citados. É muito sugestivo, pela característica descrita de "seguir as margens do rio Cuiabá", o envolvimento dos morcegos hematófagos na epidemia. A associação entre essa espécie de morcego e a raiva entre os animais de produção só se estabeleceria de forma definitiva com os trabalhos de Torres e Queiroz Lima, de 1934 e 1936, feitos pelo Departamento Nacional de Produção Animal da Agricultura (tópico 3.2.3.2).

Carini (1914, 1915) relatou raiva em duas vacas e duas cabras no ano de 1913, e duas cabras em 1914, com diagnóstico feito no Instituto Pasteur de São Paulo. Uma epidemia de raiva que vitimou 24 bovinos e 8 equinos foi relatada nos anos de 1935 e 1936 na Coudelaria Nacional do Rincão, unidade do exército para produção de equinos, no Rio Grande do Sul (*O Brazil-Médico*, 1937, ed.26).

Registros em relatórios oficiais mostram o tratamento antirrábico humano, envolvendo animais de produção suspeitos ou comprovadamente raivosos, desde o século XIX. No relatório do Instituto Pasteur do Rio de Janeiro, para o período de 1888 a 1892, são citados três casos envolvendo mordedura causadas por duas mulas e um cavalo, e mais dois casos de contato humano com a saliva destes animais (*Gazeta Médica da Bahia*, 1892, ed.24; *O Brazil-Médico*, 1891, ed. 16-19; 1892, ed. 08-11). Vianna e Campos (1911) relataram, no primeiro relatório do Instituto Pasteur de Porto Alegre (RS), o tratamento de três pessoas após contato com porcos, e duas após ingestão de leite de vaca hidrófoba, entre os 280 que receberam tratamento no período de 1 de setembro de 1910 a 31 de agosto de 1911. Vaz (1937, 1938) relatou o tratamento antirrábico humano de 4.731 pessoas para o período de maio de 1930 a agosto de 1937 no Instituto Pasteur de São Paulo e, entre as espécies que causaram agressões aos humanos, citou 55 casos por bovinos, 11 por porcos, 9 por cavalos, 2 por cabras e 1 por carneiro. Em 1935, o Serviço Antirrábico da Diretoria de Saúde Pública de Minas Gerais apontou, entre as 944 pessoas atendidas após mordidas por animais, 35 casos relacionados a bovinos (*O Brazil-Médico*, 1937, ed.26).

Os jornais do fim do século XIX e início do XX raramente noticiavam casos de raiva em animais de produção e, quando esses casos eram relatados, geralmente estavam relacionados a mordeduras em humanos. Apresentamos alguns desses relatos, pois, embora raros, mostravam a presença da raiva nesses animais em vários estados do território brasileiro. O Relatório da Repartição de Negócios do Império de 1864, edição 1, relatou uma

epidemia de raiva no Pará, com catorze óbitos humanos, chamando a atenção que talvez o gato fosse a causa do aparecimento da doença no homem e em bois, carneiros, porcos etc. O jornal *O Correio Paulistano* relatou, em 1864 (ed.2.339), um bezerro danado (uma das palavras usadas para se referir à raiva naquele período) que mordeu cinco cães. O jornal *Gazeta de Notícias* (BA), de 1912, edição 19, relatou notícia de São Paulo na qual dez pessoas mordidas por uma vaca hidrófoba teriam procurado tratamento no Instituto Pasteur de São Paulo. O jornal *Diário da Manhã* (ES), de 1933, edição 3.114, noticiava o tratamento antirrábico de duas pessoas mordidas por um porco e um cavalo suspeitos de raiva.

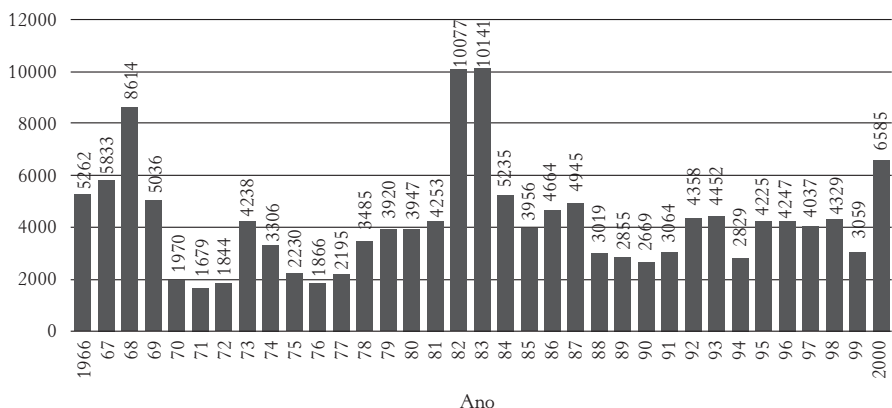
No Rio Grande do Sul, alguns relatos de casos de raiva em animais de produção ou de mordeduras causadas por esses animais, suspeitos de raiva, foram relatadas nos jornais da época. O jornal *O Republicano* (RS), de 1911, na edição 316, anunciava um boi com hidrofobia que havia mordido um lavrador, que foi encaminhado para tratamento no Instituto Pasteur da capital. Algumas publicações do jornal *A Federação* (RS) são apresentadas a seguir: em 1894 (ed.111), uma vaca com hidrofobia na cidade de Alegrete; em 1912 (ed.99), na cidade de Santa Maria, ocorreu a morte de um cavalo por hidrofobia no quartel do sétimo regimente, o qual mordeu duas mulas e um soldado que foi encaminhado para tratamento antirrábico no Instituto Pasteur de Porto Alegre. No mesmo ano e na mesma cidade, na edição 153, um caso de hidrofobia em um boi. Em 1913, na edição B62, novo relato em Alegrete, envolvendo uma vaca e, em 1918 (ed.70), um burro, na cidade de Santa Maria, mordido por um cão e que mordeu um menino encaminhado para tratamento.

O quadro apresentado anteriormente, para as primeiras décadas do século XX, com números muito baixos e esporádicos de casos de raiva em animais de produção, mudaria radicalmente nas décadas seguintes. A partir da segunda metade do século XX, a raiva em animais de interesse econômico passou a ocorrer de forma endêmica no Brasil e em muitos países da América Latina.

No Brasil, a raiva entre esses animais apresentou três picos epidêmicos: o primeiro em 1968, com 8.614 casos, o segundo em 1982 e 1983, com 10.077 e 10.141 casos, respectivamente, e o terceiro no ano 2000, com o registro de 6.585 casos (Gráfico 4.7).

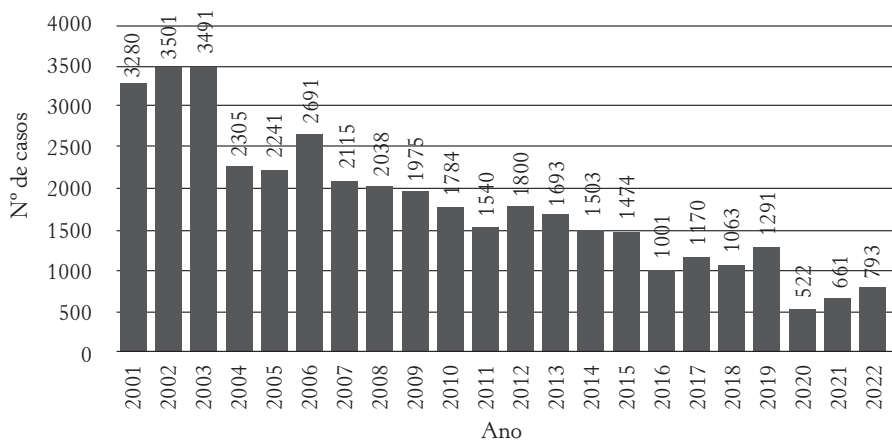
Gráfico 4.7 – Casos de raiva em animais de produção no Brasil, 1966 a 2000

Ano	1966	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Casos	5262	5833	8614	5036	1970	1679	1844	4238	3306	2230	1866	2195	3485	3920	3947	4253	10077	10141

Ano	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000
Casos	5235	3956	4664	4945	3019	2855	2669	3064	4358	4452	2829	4225	4247	4037	4329	3059	6585

Fonte: Brasil-Mapa, Boletim de defesa sanitária animal, 1971 a 1998; Brasil-Mapa, 2022 [Dados do período de 1999 a 2000]

4.2.6.2 Século XXI

Nas primeiras décadas do século XXI, foi registrada queda constante no número de casos de raiva em animais de produção em relação às décadas anteriores, dados apresentados no Gráfico 4.7. No período de 2001 a 2022, se observa que, a partir de 2016, esse número se manteve próximo a mil casos anuais e, a partir de 2020, foi menor que mil (Gráfico 4.8).

Gráfico 4.8 – Casos de raiva em animais de produção no Brasil, 2001 a 2022

Fonte: Brasil-Mapa [Indicadores], 2023

A raiva para animais de produção transmitida principalmente pelo morcego hematófago *D. rotundus* é totalmente prevenível pela vacinação dos animais de produção. No Brasil, as ações de controle da incidência da raiva na população desses animais é atribuição do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O primeiro programa foi instituído em 1966, denominado Plano de Combate à Raiva dos Herbívoros. Atualmente se denomina Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) (Brasil-MAPA, 2009).

As estratégias de atuação do PNCRH são executadas em parceria com o Ministério da Saúde no diagnóstico da raiva e na proteção da Saúde Pública, e com o Ministério do Meio Ambiente, respeitando as Leis de Proteção da Fauna. A estratégia do programa é fundamentada principalmente: na vigilância epidemiológica; na orientação da vacinação dos herbívoros domésticos; no controle de morcegos hematófagos da espécie *D. rotundus*, sempre que houver risco de transmissão da raiva aos herbívoros e na Educação em Saúde (ibidem).

A vigilância ativa em áreas de maior risco de raiva envolve a investigação epidemiológica e laboratorial de todos os casos suspeitos de raiva em animais de produção e em morcegos, e o diagnóstico laboratorial acessível a todos os casos suspeitos. A vacinação estratégica dos animais de produção deve ser realizada em áreas epidêmicas e endêmicas. Uma das formas de controle da população de morcegos hematófagos é pelo uso da pasta anticoagulante em animais espoliados, nos rebanhos de maior risco de terem uma população dessas espécies, e pelo seu monitoramento nos abrigos, visando à detecção de atividade viral nas colônias. A comunicação de casos de mordeduras por morcegos e de animais com sintomatologia nervosa nas áreas de maior risco é o foco da educação e orientação preventiva em Saúde (ibidem).

Considerando os casos de raiva, de acordo com a espécie, no período de 1999 a 2021, o Brasil registrou 44.276 casos, a maioria (90,11%) em bovinos, 8,84% em equinos, 0,61% em ovinos, 0,22% em caprinos, 0,17% em suínos e 0,05% em búfalos. O primeiro diagnóstico positivo em búfalos foi feito em 2012 (Brasil-MS, 2022).

A Região Sudeste apresentou o maior número de casos no período de 1996 a 2015, 21.132; na Região Centro-Oeste, foram registrados 9.547 casos, a Região Norte 6.437 casos, a Região Nordeste com 4.922, e a Região Sul registrou 4.435. A análise dos indicadores epidemiológicos de cada

região mostra que a Região Norte apresentou número de focos oscilantes e reduzidos e inconstância da vigilância realizada, indicando fragilidades no sistema de notificação e de investigação de doenças nervosas. A dificuldade nos meios de comunicação e transporte favorece uma reduzida investigação, o que, aliado à grande oferta de abrigos em ocos de árvores aos morcegos hematófagos, faz com que seja altamente provável a presença de áreas silenciosas para circulação do vírus, e imputa em risco de ocorrência de raiva na população humana. Para as demais regiões, a situação é menos complexa; mesmo assim, todos os estados apresentam algum nível de dificuldade em executar as ações do PNCRH (Brasil-MAPA, 2013, 2016).

A vacinação é eficiente, de baixo custo e não obrigatória. O MAPA recomenda a aplicação da vacina de forma estratégica e os governos estaduais podem adotar a vacinação compulsória nas áreas consideradas endêmicas e epidêmicas (São Paulo, 2002). Os produtores devem comunicar aos órgãos estaduais de defesa sanitária animal a existência de animais com sinais clínicos associados à raiva e animais com marcas de mordeduras infligidas por morcegos hematófagos. Os folhetos e cartazes educativos dirigidos ao público trazem a frase "Vacine contra a raiva quando detectar mordeduras de morcegos em seus animais".

O número de bovinos vacinados contra a raiva, no período de 2000 a 2015, foi de 673.227.938, com uma média anual de 42.076.746 de animais vacinados. O número de animais vacinados dobrou e, em 2000, eram 20 milhões ao ano, atingindo mais de 50 milhões em alguns anos (Brasil-MAPA, 2016). Apesar desse crescimento, a porcentagem de bovinos vacinados em relação ao efetivo bovino variou de 11,58%, em 1999, a 28,05%, em 2009, ano em que o maior número de bovinos foi vacinado (Quadro 4.11).

O efetivo brasileiro de animais de produção em 2022 foi de 320.059.898 animais, distribuídos em 234.352.649 bovinos, 44.393.930 suínos, 21.514.274 ovinos, 12.366.233 caprinos, 5.834.544 equinos e 1.598.268 búfalos (IBGE, 2022).

A principal atividade de controle da doença em animais de produção é o controle da população-reservatório do vírus, os morcegos *D. rotundus,* com a aplicação da pasta anticoagulante com warfarina em vaselina sólida (tópico 3.2.4). O monitoramento de abrigos de morcegos hematófagos é uma das atividades de controle da raiva dos herbívoros, e o número de abrigos de morcegos hematófagos vistoriados pelas equipes da Defesa Animal do

Quadro 4.11 – Rebanho bovino e bovinos vacinados contra raiva, Brasil, 1999 a 2015.

Ano	Rebanho bovino (em milhões)	Bovinos vacinados (em milhões)	% de bovinos vacinados
1999	157,4	18.224.991	11,58
2000	159,4	20.663.254	12,95
2001	164	28.423.816	17,32
2002	185,3	40.367.523	21,80
2003	195,5	39.453.889	20,17
2004	204,5	42.200.889	20,63
2005	207,2	49.420.285	23,85
2006	205,9	50.369.872	24,46
2007	199,8	54.940.793	27,49
2008	202,3	51.517.463	25,47
2009	205,3	57.583.679	28,05
2010	209,5	52.200.63	24,92
2011	212,8	45.423.746	21,34
2012	211,3	42.961.303	20,33
2013	211,2	45.455.723	21,49
2014	210,6	53.649.860	25,47
2015	213,8	40.796.098	19,03

Fonte: IBGE (2020); Brasil-Mapa (2016).

MAPA, no período de 2000 a 2012, variou de para 5.415, em 2010, o menor número, a 11.533, em 2004, o maior número, com uma média de 7.599 abrigos visitados ao ano (Brasil-MAPA, 2013).

Na América Latina e no Caribe, no período de 2015 e 2016, foram notificados 7.272 casos de raiva em bovinos; entretanto, estima-se que, para cada animal positivo detectado, pode haver outros nove não notificados. A população desses animais é estimada em 500 milhões e a incidência estimada média é de 5,5 casos para cada 100 mil herbívoros e suínos. A mortalidade anual é de 100 mil animais e a perda econômica é de 97 milhões de dólares anuais (Opas/Sirvera, 2021).

Segundo Lee, Papeş e Van den Bussche (2012), além da mortalidade causada pela doença, há a diminuição da produção de leite e de ganho de massa, o aumento de infecções secundárias e a perda de sangue causada pelo

anticoagulante da saliva do morcego que persiste por horas após a mordida. Entretanto, no que se refere à produção de leite, Pedraza, Flores-Crespo e Berruecos (1977) não encontraram relação entre o número de mordidas de *D. rotundus* e a diminuição na produção de leite. O mesmo resultado foi relatado por Thompson, Elias e Mitchell (1977), que atribuem a diminuição na produção de leite a uma dieta pobre, ao estresse climático e a parasitas.

Para Gitti (2021), as atividades de controle da raiva em herbívoros têm que ser preventivas, ou seja, além do uso do anticoagulante diretamente no morcego, o uso do anticoagulante no gado deve ser regular e associado à vacinação. As atividades devem ser desenvolvidas no perifoco, além do foco, uma vez que, quando se desenvolvem as ações de controle só na área de foco, a doença já se movimentou acompanhando o deslocamento dos morcegos.

Dos 22 países da América Latina e Caribe que registram a presença do morcego *D. rotundus*, apenas 7 tem programas estabelecidos para controle populacional desse morcego. Estes países têm entendimentos diferentes sobre o problema e a heterogeneidade das práticas e métodos utilizados no controle, com ênfase na eliminação de focos e não na prevenção. Dessa forma, a Opas tem realizado reuniões com representantes de oito países (Brasil, Argentina, Colômbia, Equador, México, Paraguai, Peru e Uruguai) para desenvolver um programa regional que uniformize a legislação e as ações desenvolvidas, promova intercâmbio de informações, monitore tanto a ocorrência das agressões por *D. rotundus*, quanto os abrigos e os casos suspeitos em animais de produção, gerando indicadores de autoavaliação do país com dados mais precisos e representativos (Rocha, 2021).

O programa tem a perspectiva de agregar informações ambientais, direcionando ações mais eficazes, e avançar em novas práticas, ações e tecnologias para o enfrentamento da doença em animais de produção (Rocha, 2021). Se o programa se tornar efetivo, pode representar um progresso no controle da raiva nessa população.

A necessidade de se introduzir novas práticas agregando informações ambientais tem sido demonstrada por estudos de surtos da doença em animais de produção em diferentes países. Mistry e Moreno-Valdez (2008), e Lee, Papeş e Van den Bussche (2012) fizeram estudos baseados em modelos que consideram as mudanças climáticas globais, em especial a temperatura e a precipitação (variáveis para as quais o morcego *D. rotundus* é bastante sensível), considerando, para cada variável, os valores máximos e mínimos e as

médias anuais e sazonais. De acordo com o modelo aplicado, a distribuição geográfica da população de morcegos *D. rotundus* tende a se ampliar e pode chegar a locais onde sua presença nunca foi registrada.

Gonçalves, Galetti e Streicker (2021) apresentam a necessidade de monitoramento de longo prazo dos morcegos hematófagos em projetos de reflorestamento e recomposição de fauna silvestre e destacam a importância de equipes multidisciplinares de cientistas e gestores com foco no programa educacional de prevenção do risco da raiva transmitida por morcego. Segundo os autores, o monitoramento da população de morcegos hematófagos *D. rotundus* deve considerar o controle reprodutivo dos morcegos por esterilização e o uso de vacinas orais, o que reduziria a probabilidade, o tamanho e a duração dos surtos de raiva.

Referências

5.1 Artigos científicos, trabalhos de conclusão, resumos de congressos, livros e documentos de instituições oficiais.

ABELLAN GARCIA, C. et. al. Rabies in the Iberian Peninsular. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.) *Historical Perspectives of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.147-56.

ABEN-ATHAR, J. Instituto de Higiene. In: ARAUJO, H. C. S. *A profilaxia Rural no Estado do Pará.* Pará-Médico-Arquivos da Sociedade Médico-Cirúrgica do Pará, Belém, 1922. v.1. p.166-9. A prophylaxia rural no Estado do Pará – Obras Raras Acervo Digital (fcp.pa.gov.br)

ABEN-ATHAR, J. Instituto *Pasteur. Pará-Médico-Arquivos da Sociedade Médico-Cirúrgica do Pará*, Belém, ano 1, n.5, p.215, 1917. Disponível em: http://www.fcp.pa.gov.br/obrasraras/para-medico-n-5-v-3-agosto-de-1917/. Acesso em: 22 dez. 2021.

ACHA, P. N. Epidemiology of paralytic bovine rabies and bat rabies. *Bulletin de l'Office International des Epizooties,* v.67, n.3, p.343-82, Mar./Apr. 1967. PMID: 5628826.

ACHA, P. N.; ARAMBULO, P. V. III Rabies in the Tropics – History and Current Status. In: KUWERT, E.; MÉRIEUX, C.; KOPROWSKI, H.; BÖGEL, K. (Eds.). *Rabies in the tropics.* Berlin: Springer, 1985. p.343-59. DOI: 10.1007/978-3-642-70060-6_47.

AGUIAR, E. A. C. et al. Diagnóstico laboratorial de raiva em silvestres terrestres no período de 1988-94. In: ENCONTRO DE BIÓLOGOS DO CRB-1, 7., 1996, São Paulo. *Resumos*. São Paulo, 1 a 4/04/1996.

AGUIAR, L. M. S.; BERNARD, E.; MACHADO, R. B. Habitat use and movements of *Glossophaga soricina* and *Lonchophylla dekeyseri* (Chiroptera: Phyllostomidae) in a Neotropical Savannah. *Zoologia,* Curitiba, v.31, n.3, p.223-9, jun. 2014. DOI: 10.1590/S1984-46702014000300003.

AGUIAR, L. M.; TADDEI, V. A. Workshop sobre a conservação dos morcegos brasileiros. *Chiroptera Neotropical,* v.1, n.2, p.24-9, 1995.

AGUIAR, T. D. F. *Risco de transmissão para o homem do vírus da raiva oriundo de saguis* (Callithrix jacchus) *na região metropolitana de Fortaleza, Ceará*. 2010. 113f. Dissertação

(Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2010. Disponível em: http://siduece.uece.br/siduece/trabalhoAcademicoPublico.jsf?id=63836. Acesso em: 2 ago. 2023.

AGUILAR-SÉTIEN, A. et al. Vaccination of vampire bats using recombinant vaccinia-rabies virus. *Journal of Wildlife Diseases*, v.38, n.3, p.539-44, Jul. 2002. DOI: 10.7589/0090-3558-38.3.539.

AKAKPO, A. J. Le chien dans la societé noire africaine: um reservoir de rage. In: KUWERT, E.; MÉRIEUX, C.; KOPROWSKI, H.; BÖGEL, K. (Eds.). *Rabies in the Tropics*. Berlin: Springer, 1985. p.516-9. DOI: 10.1007/978-3-642-70060-6_66.

ALBAS, A. et al. Os morcegos e a raiva na região oeste do Estado de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,* v.44, n.2, p.201-5, mar./abr. 2011a. DOI: 10.1590/S0037-86822011005000001.

ALBAS, A. et. al. Molecular characterization of rabies virus isolated from non-haematophagous bats in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,* v.44, n.6, p.678-83, nov./dez. 2011b. DOI: 10.1590/S0037-86822011000600006.

ALBAS, A. et. al. Antigenic profile of rabies virus isolated from different species of non-hematophagous bats in the region of Presidente Prudente, State of São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,* v.42, n.1, p.15-17, fev. 2009. DOI: 10.1590/S0037-86822009000100004.

ALMEIDA, G. L. G. Raiva urbana no Rio Grande do Sul, Brasil. In: MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DEPARTAMENTO NACIONAL DE PRODUÇÃO ANIMAL, DIVISÃO DE DEFESA SANITÁRIA ANIMAL. *Boletim de Defesa Sanitária Animal,* Brasília, ano IX, n.1-4, p.57-62, dez. 1975. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/pasta-boletins/1975.pdf. Acesso em: 2 ago. 2023.

ALMEIDA, M. F. *Imunização indireta de morcegos hematófagos Desmondus rotundus em cativeiro, com vacina anti-rábica V-RG, veiculada em pasta neutra.* 2003. 150f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

ALMEIDA, M. F. et al. Rabies virus monitoring in bat populations in Rondônia state, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.52, p.1-6, 2019. DOI: 10.1590/0037-8682-0199-2018.

ALMEIDA, M. F. et al. Fauna de morcegos (Mammalia, Chiroptera) e a ocorrência de vírus da raiva na cidade de São Paulo, Brasil. *Veterinária e Zootecnia*, v.22, n.1, p.89-100, mar. 2015. Disponível em: https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/958/530. Acesso em: 2 ago. 2023.

ALMEIDA, M. F. et al. Characterization of rabies virus isolated from a colony of *Eptesicus furinalis* bats in Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.53, n.1, p.31-7, 2011a. DOI: 10.1590/S0036-46652011000100006.

ALMEIDA, M. F. et al. Rabies diagnosis and serology in bats from the State of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.44, n.2, p.140-5, mar./abr. 2011b. DOI: 10.1590/S0037-86822011005000011.

ALMEIDA, M. F. et. al. Maintenance of the haematophagous bat *Desmodus rotundus* in captivity for experimental studies on rabies. *Chiroptera Neotropical*, v.15, n.1, p.434-40, 2009.

ALMEIDA, M. F. et al. Vaccinating the vampire bat *Desmodus rotundus* against rabies. *Virus Research*, v.137, n.2, p.275-7, 2008. DOI: 10.1016/j.virusres.2008.07.024.

ALMEIDA, M. F. et al. Indirect oral immunization of captive vampires, *Desmodus rotundus*. *Virus Research*, v.111, n.1, p.77-82, 2005. DOI: 10.1016/j.virusres.2005.03.013.

ALMEIDA, M. F. et al. Neutralizing antirabies antibodies in urban terrestrial wildlife in Brazil. *Journal of Wildlife Diseases*, v.37, n.2, p.394-8, 2001. DOI: 10.7589/0090-3558-37.2.394.

ALMEIDA, M. F. et al. Resposta imune humoral de cães à vacina inativada, de cérebro de camundongos lactentes, utilizada nas campanhas anti-rábicas no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v.31, n.5, p.502-7, out. 1997. DOI: 10.1590/S0034-89101997000600009.

AMAKU, M.; DIAS, R. A.; FERREIRA, F. Dinâmica populacional canina: potenciais efeitos de campanhas de esterilização. *Revista Panamericana de Salud Publica*, v.25, n.4, p.300-4, 2009. Disponível em: 03--ARTI--Amaku--300-304 (scielosp.org). Acesso em: 2 ago. 2023.

AMORIM, A. F.; SILVA, R. A.; SILVA, N. M. Isolamento do vírus rábico de morcego insetívoro, *Histiotus velatus*, capturado no Estado de Santa Catarina. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.5, p.433-5, 1970. Disponível em: https://seer.sct.embrapa.br/index.php/pab/article/view/17846. Acesso em: 2 ago. 2023.

ANDA LOPEZ, D.; IBARRA VELARDE, F.; FLORES-CRESPO, R. Evaluacion de tres vampiricidas comerciales de aplication topica en el control del vampiro (*Desmodus rotundus*). *Tecnica Pecuaria*, v.28, p.31-3, 1975. Disponível em: https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/download/2721/2285. Acesso em: 2 ago. 2023.

ANDRADE, B. F. M. C. *Atendimento antirrábico humano pós-exposição no Estado de São Paulo: perfil epidemiológico e avaliação de conduta*. 2021. 75f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araçatuba, 2021. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/202849/andrade_bfmc_dr_araca_int.pdf?sequence=7&isAllowed=y. Acesso em: 2 ago. 2023.

ANDRADE FILHO, G. V. Centro de Controle de Zoonoses – CCZ / Unidade de Vigilância de Zoonoses – UVZ: Onde estamos, caminhos para o resgate e fortalecimento. In: PRIMEIRO SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA DO CENTRO OESTE, 2019. Disponível em: https://www.cfmv.gov.br/wp-content/uploads/2020/01/geraldo-vieira.pdf. Acesso em: 2 ago. 2023.

ANDRADE GOMES, H. F. *Hydrofobia*. 1887. 82f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1887. Obras Raras UFRJ. Disponível em: http://bdor.sibi.ufrj.br/handle/doc/1060. Acesso em: 2 ago. 2023.

ANTUNES, K. D. et al. Descriptive analysis of rabies in wild animals in the state of Sergipe, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.70, n.1, p.169-73, 2018. DOI: 10.1590/1678-4162-9574.

ARAUJO, D. B. *Estudo epidemiológico do vírus da raiva em mamíferos silvestres provenientes de área de soltura no litoral norte do Estado de São Paulo, Brasil*. 2012. 105f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2012. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-18092012-120829/en.php. Acesso em: 2 ago. 2023.

ARAUJO, F. A. A. *Raiva Humana no Brasil, 1992-2001*. 2002. 88f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8BWGGJ. Acesso em: 2 ago. 2023.

ARAUJO, W. P. *Alguns aspectos epidemiológicos relativos à raiva humana no município de São Paulo (1970-1974)*. 1977. 55f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1977. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-12052020-123856/publico/MTR_213_Araujo_1977.pdf. Acesso em: 2 ago. 2023.

ARTOIS, M. et al. Potential pathogenicity for rodents of vaccines intended for oral vaccination against rabies: a comparison. *Vaccine*, v.10, n.8, p.524-8, 1992. DOI: 10.1016/0264-410x(92)90351-j.

ATANASIU P. Datos nuevos sobre la prevención contra la rabia humana antes y después de la exposición. Vacunas nuevas [New data on the prevention against human rabies before and after being exposed. New vaccines]. *Salud Publica de Mexico*, v.21, n.3, p.331-41, mayo/jun. 1979. Disponível em: https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/957. Acesso em: 2 ago. 2023.

ATANASIU, P. Transmission of rabies by respiratory route to laboratory animals. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, v.261, n.1, p.277-9, Jul. 1965. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4954336/. Acesso em: 2 ago. 2023.

ATANASIU, P.; TSIANG, H.; GAMET, A. Nouveau vaccin antirabique humain de culture cellulaire primaire. *Annals of Microbiology (Paris)*, v.125B, n.3, p.419-32, 1974.

AUBERT, M. F. et al. Rabies in France, the Netherlands, Belgium, Luxembourg, and Switzerland. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspectives of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.129-46.

AVERY, R. J.; TAILYOUR, J. M. The isolation of the rabies virus from insectivorous bats in British-Columbia. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*, v.24, n.5, p.143-6, May 1960. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1582700/. Acesso em: 2 ago. 2023.

AVILA PIRES, F. D. *Biologia dos Quirópteros e Raiva dos Herbívoros*. Rio de Janeiro: Casa Vallelle, 1965. p.80-8.

AZEVEDO, M. M. O Censo 2010 e os povos indígenas. In: Instituto Socioambiental (ISA). *Os Povos Indígenas no Brasil*, 2011. Disponível em: https://pib.socioambiental.org/pt/O_Censo_2010_e_os_Povos_Ind%C3%ADgenas. Acesso em: 2 ago. 2023.

AZEVEDO SODRÉ, A. A. A hidrofobia e o método Pasteur. *O Brazil-Médico*, P.2, ano 1, n.24, p.178-80, 1887. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=72&page=1. Acesso em: 2 ago. 2023.

BACCHIEGA, T. S. *Avaliação da circulação do vírus rábico em gambás (*Didelphis albiventris *e* Didelphis aurita*) nos municípios de Torre de Pedra, Bofete e Anhembi, São Paulo*. 2014. 58f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2014. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/handle/11449/110374. Acesso em: 2 ago. 2023.

BADRANE, H.; TORDO, N. Host switching in *Lyssavirus* history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *Journal of Virology*, v.75, n.17, p.8096-104, Sept. 2001. DOI: 10.1128/jvi.75.17.8096-8104.2001.

BAER, G. M. The History of Rabies. In: JACKSON, A. C.; WUNNER, W. H. (Eds.). *Rabies*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2007. p.1-21.

BAER, G. M. Vampire bat and bovine paralytic rabies. In: *The Natural History of Rabies*. Florida: CRC Press, 1991. p.389-403.

BAER, G. M. Rabia bovina paralitica y rabia en el murciélago vampiro. In: *Historia natural de la rabia*. México, DF: La Prensa Médica Mexicana, 1975. p.63-103.

BAER, G. M.; ABELSETH, M. K.; DEBBIE, J. G. Oral vaccination of foxes against rabies. *American Journal of Epidemiology,* v.93, n.6, p.487-90, 1971. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121283.

BAER, G. M.; CLEARY, W. F. A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies. *Journal of Infectious Diseases*, v.125, n.5, p.520-7, May 1972. DOI: 10.1093/infdis/125.5.520.

BAER, G. M.; SMITH, J. S. Rabies in nonhaematophagous bats. In: *The Natural History of Rabies*. 2.ed. Boca Raton: CRC Press, 1991. p.341-66.

BAGHI, H. B. et al. A perspective on rabies in the Middle East-beyond neglect. *Veterinary Sciences,* v.5, n.3, p.67, 2018. DOI: 10.3390/vetsci5030067.

BAHIA. Secretaria da Saúde. *Boletim epidemiológico de raiva na Bahia*, ano 1, n.2, ago. 2019. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/2019-Boletim-epidemiológico-Raiva-n.-02.pdf. Acesso em: 2 ago. 2023.

BALLANTYNE, E. E.; O'DONOGHUE, J. G. Rabies control in Alberta. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.125, n.931, p.316-26, Oct. 1954. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13201499/. Acesso em: 2 ago. 2023.

BARBOSA, T. F. S. et al. Molecular epidemiology of rabies virus isolated from different sources during a bat-transmitted human outbreak occurring in Augusto Correa municipality, Brazilian Amazon. *Virology*, v.370, n.2, p.228-36, 2008. DOI: 10.1016/j.virol.2007.10.005.

BARBOSA, T. F. S. et al. Epidemiologia molecular do vírus da raiva no Estado do Pará no período de 2000 a 2005: emergência e transmissão por morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*). *Cadernos de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.329-48, jul./set. 2007. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-527814. Acesso em: 2 ago. 2023.

BARNARD, S. M. *Bats in captivity*. California: Wild Ones Animal Books, 1995.

BATISTA, H. B. C. R.; FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M. Raiva: uma breve revisão. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.35, n.2, p.125-44, 2007. DOI: 10.22456/1679-9216.15959.

BATISTA DA COSTA, M.; BONITO, R. F.; NISHIOKA, S. A. An outbreak of vampire bat bite in a Brazilian village. *Tropical Medicine and Parasitology*, v.44, n.3, p.219-20, Sept. 1993. PMID: 8256101.

BAUER, A. G. Consideracões sobre a raiva bovina e sua transmissão por morcegos no Rio Grande do Sul. *Arquivos do Instituo de Pesquisas Veterinárias Desidério Finamor*, Porto Alegre, v.2, p.20-2, 1956.

BEAUREGARD, M. Bat rabies in Canada 1963-1967. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.33, n.3, p.220-6, July 1969. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1319378/. Acesso em: 2 ago. 2023.

BEAUREGARD, M.; STEWART, R. C. Bat rabies in Ontario. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.28, n.2, p.43-5, Feb. 1964. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1494224/. Acesso em: 2 ago. 2023.

BEISIEGEL, B. M. et al. Avaliação do risco de extinção do cachorro-do-mato *Cerdocyon thous* (Linnaeus, 1766) no Brasil. *Biodiversidade Brasileira*, v.3, n.1, p.138-45, 2013. DOI: 10.37002/biodiversidadebrasileira.v3i1.380.

BELL, F. J. Abortive rabies infection. I. Experimental production in white mice and general discussion. *Journal of Infectious Diseases*, v.114, n.3, p.249-57, 1964. DOI: 10.1093/infdis/114.3.249.

BELL, F. J. et al. Nonfatal rabies in dogs: experimental studies and results of a survey. *American Journal of Veterinary Research*, v.32, n.12, p.2049-58, Dec. 1971. PMID: 4943410.

BENAVIDES, J. A. et al. Defining new pathways to manage the ongoing emergence of bat rabies in Latin America. *Viruses*, v.12, n.9, p.1002, 2020. DOI: 10.3390/v12091002.

BENAVIDES, J. A. et al. An evaluation of Brazil's surveillance and prophylaxis of canine rabies between 2008 and 2017. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v.13, n.8, Aug. 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007564.

BERAN, G. W. *Rabies and infection by rabies related viruses.* CRC Handbook series in Zoonoses, Florida: CRC Press, 1981.

BERNARD, E.; AGUIAR, L. M. S.; MACHADO, R. B. Discovering the Brazilian bat fauna: a task for two centuries? *Mammal Review*, v.41, n.1, p.23–39, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2907.2010.00164.x.

BERNARDI, F. et al. Antigenic and genetic characterization of rabies viruses isolated from domestic and wild animals of Brazil identifies the hoary fox as a rabies reservoir. *Journal of General Virology*, v.86, n.11, p.3153-62, 2005. DOI: 10.1099/vir.0.81223-0.

BEZERRA, M. P. *Nos sertões do Norte: saúde pública e saneamento no Maranhão (1889-1930)*. 2019. 448 f. Tese (Doutorado em História das Ciências) – Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/50324. Acesso em: 2 ago. 2023.

BIER, O. E. Action anticoagulante et fibrinolytique de l'extract des glands salivaires d'une chauve-souris hematophage (*Desmodus rufus*). *O Brazil-Médico*, XLVI, P.1, p.94, jan./jun. 1932. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=57&page=1. Acesso em: 2 ago. 2023.

BILHARINHO, J. S. *História da medicina em Uberaba. Volume VI: medicina, médicos, comunidade, documentário.* Uberaba: Revista Dimensão Edições, 2019. 598p. Disponível em: http://www.theresacatharinacampos.com/20200104-01.pdf. Acesso em: 2 ago. 2023.

BLACK, J. G.; LAWSON, K. F. Sylvatic rabies: studies in the silver fox (*Vulpes vulpes*). Susceptibility and Immune Response. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.34, n.4, p.309-11, Oct. 1970. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1319471/. Acesso em: 2 ago. 2023.

BLACKWOOD, J. C. et al. Resolving the roles of immunity, pathogenesis, and immigration for rabies persistence in vampire bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.110, n.51, p.20.837-42, Dec. 2013. DOI: 10.1073/pnas.1308817110.

BLANCOU, J. D. Rabies in Europe and the Mediterranean Basin: from antiquity to the 19th century. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*, Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.15-23.

BLANCOU, J., AUBERT, M. F. A., ARTOIS, M. Fox Rabies. In: BAER, G. M. *The Natural History of Rabies.* 2nd Ed. Boca Raton: CRC Press, 1991. p.257-90.

BLANTON, J. D. et al. Rabies surveillance in the United States during 2011. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.241, n.6, p.712-22, Sept. 2012. DOI: 10.2460/javma.241.6.712.

BLUTEAU, R. *Vocabulário Portuguez & Latino Q-S*, v.7. Letra Elementar Portugueza e Scientifica. Lisboa: Ed. Collegio das Artes da Companhia de Jesus, 1720. 824 p.

BÖCK, B. *The Healing Goddess Gula*: Towards an Understanding of Ancient Babylonian Medicine. (Culture and History of the Ancient Near East). 1st ed. Leiden, The Netherlands: Brill Academic Publishers, 2013.

BÖGEL, K. *Guidelines for dog rabies control.* World Health Organization. Veterinary Public Health Unit. 1987. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/61215. Acesso em: 2 ago. 2023.

BOLZAN, V. L. et al. Reações neurológicas temporalmente associadas à vacina antirrábica Fuenzalida e Palácios. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA TROPICAL, 34., 1998, Manaus, Amazonas, Brasil. *Resumos*, Manaus.

BOTTING, J. H. *Animals and Medicine: The Contribution of Animal Experiments to the Control of Disease.* Nouvelle édition. Cambridge: Open Book Publishers, 2015. Disponível em: http://books.openedition.org/obp/1960. Acesso em: 2 ago. 2023.

BOYLES, J. G. et al. Economic importance of bats in agriculture. *Science*, v.332, n.6025, p.41-2, Apr. 2011. DOI: 10.1126/science.1201366.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Departamento de Saúde Animal. *Ações de controle da raiva dos herbívoros no Brasil.* 2016. Tabela 6.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Departamento de Saúde Animal. Boletim de Defesa Sanitária Animal. *Análise de indicadores epidemiológicos da raiva dos herbívoros no brasil (período 2006/2012).* 2013. Disponível em: https://idaf.es.gov.br/Media/idaf/Acesso%20r%C3%A1pido/1.%20%C3%81rea%20animal/Raiva/An%C3%A1lise%20de%20indicadores%20epidemiol%C3%B3gicos%20da%20raiva%20dos%20herb%C3%ADvoros%20no%20Brasil%20-%202006%20a%202012.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Manual Técnico: *Controle da Raiva dos Herbívoros.* 2009. 124p. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/raiva-dos-herbivoros-e-eeb/MANUAL_RAIVAHERBVOROS2009.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. *Boletins da Defesa Sanitária Animal, 1971 a 1998*. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/boletinsBoletins – Português (Brasil) (www.gov.br). Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Departamento de Saúde Animal. *As doenças dos animais no Brasil. Histórico das primeiras descobertas.* 1988. p.68-9, tabela p.80. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-sisa/as-doencas-dos-animais-no-brasil-historico-das-primeiras-observacoes.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Coordenação de Informação e Epidemiologia. *Saúde Animal*. Disponível em: https://indicadores.agricultura.gov.br/saudeanimal/index.htm. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva*. Tabela 2. 2023a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/imagens/arquivos-2023/atualizacoes-16-05-2023/tabela-2-casos-de-raiva-humana-por-regiao-administrativa-e-unidades-federadas. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva.* Tabela 4. 2023b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/imagens/arquivos-2023/atualizacoes-16-05-2023/tabela-4-casos-de-raiva-humana-por-municipio-de-ocorrencia. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva.* Tabela 5. 2023c. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/imagens/arquivos-2023/atualizacoes-16-05-2023/tabela-5-raiva-humana-por-regiao-administrativa-e-unidades-federadas_1990-2023. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva.* Tabela 14. 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/imagens/atualizacoes-das-tabelas-de-casos-29-11-2022/tabela-14-2015-a-2022-caninos.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva.* Tabela 15. 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/imagens/arquivos-2023/atualizacoes-16-05-2023/tabela-15-2015-a-2022-felinos.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Raiva*: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2022c. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial do Departamento de Imunização e Doenças transmissíveis. *Raiva transmitida por cachorros do mato* (*Cerdocyon thous*): casos humanos e conhecimento, atitudes e práticas no Nordeste do Brasil. *Boletim epidemiológico*, v.52, n.48, p.7-17, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim-epidemiologico-vol-52-no-48.pdf/view. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tabela 3. 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/26/tabela-3_2021.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. A vigilância da raiva no Brasil em 2019. *Boletim epidemiológico,* v.51, n.16, abr. 2020. Disponível em:

be-vol-51-no-16-a-vigilancia-da-raiva-no-brasil-em-2019.pdf (www.gov.br). Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003-2019: Da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. *Boletim epidemiológico*, v.50, (n.esp.), p.62-3, 2019. Disponível em: https://ameci.org.br/wp-content/uploads/2019/09/boletim-especial-21ago19-web.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Nota Informativa nº 221/2018-CGDT/DEVIT/SVS/MS. Informa sobre a situação atual da provisão mundial de vacina raiva (inativada) e dá outras orientações. SEI/MS 6390264. 30 out. 2018. Disponível em: https://www.cosemssc.org.br/wp-content/uploads/2018/11/Nota-Informativa-221_2018_CGDT_DEVIT.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde*, caderno 10. 2017a. p.626-51. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Nota informativa nº 26-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Informa sobre alterações no esquema de vacinação da raiva humana pós-exposição e dá outras orientações. SEI/MS 0075874. 17 jul. 2017b. Disponível em: https://vet.ufmg.br/ARQUIVOS/FCK/file/SEI_MS%20-%200075874%20-%20Nota%20Informativa.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Vigilância, Prevenção e Controle de Zoonoses*: Normas Técnicas e Operacionais. 2016a. 121 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016. 2016a. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informeepidemiol--gico-raiva.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Perfil dos atendimentos antirrábicos humanos, Brasil, 2009-2013. *Boletim epidemiológico,* v.47, n.30, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Protocolo de tratamento da raiva humana no Brasil*. 2011a. 40p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_raiva_humana.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Normas técnicas de profilaxia da raiva humana*. 1.ed., 2011b. 60p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/normas_tecnicas_profilaxia_raiva.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. *Características do animal envolvido no acidente*, caderno 13, 2009. p.21. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRASIL. Ministério dos Povos Indígenas – Fundação Nacional dos Povos Indígenas (Funai). *Dicionário Tupi-Guarani*, 2000. Disponível em: http://biblioteca.funai.gov.br/media/pdf/Folheto43/FO-CX-43-2739-2000.pdf. Acesso em: 3 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Morcegos em áreas Urbanas e Rurais.* Manual de Manejo e Controle. 2.ed. 1998. 117p.

BRAZIL FILHO, V; LEAL, A. E. Vacinação antirrábica pelo método Semple. *O Brazil-Médico*, v.46, P.2, n.45, p.931-3, 1932. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=57&page=1. Acesso em: 2 ago. 2023.

BREDT, A.; UIEDA, W. Bats from urban and rural environments of the Distrito Federal, Mid-western Brazil. *Chiroptera Neotropical,* v.2, n.2, p.54-7, 1996.

BRIGGS, D. Human rabies vacines. In: JACKSON, A. C. & WUNNER, W. H. *Rabies.* 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2007. p.505-15.

BRINGMANN, P. et al. Structural features mediating fibrin selectivity of vampire bat plasminogen activators. *Journal of Biological Chemistry*, v.270, n.43, p.25596-603, Oct. 1995. DOI: 10.1074/jbc.270.43.25596.

BRITO, M. G. et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.53, n.1, p.39-44, Jan./Feb. 2011. DOI: 10.1590/S0036-46652011000100007.

BRITTO, A. C. N. Regulamento do Instituto Vacínico da Província da Bahia, Brasil, apresentado em 19 de fevereiro de 1859. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HISTÓRIA DA MEDICINA, 13., 2008, Fortaleza, Ceará, Brasil. Sociedade Brasileira de História da Medicina – SBHM. Disponível em: https://fmb.ufba.br/filebrowser/download/202. Acesso em: 2 ago 2023.

BROCHIER, B. et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. *Nature*, v.354, n.6354, p.520-2, Dec. 1991. DOI: 10.1038/354520a0.

BROCHIER, B. et al. Use of a vaccinia-rabies recombinant virus for the oral vaccination of foxes against rabies. *Vaccine*, v.8, n.2, p.101-4, Apr. 1990. DOI: 10.1016/0264-410x(90)90129-a.

BROCHIER, B. et al. Use of recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus for oral vaccination of wildlife against rabies: innocuity to several non-target bait consuming species. *Journal of Wildlife Diseases*, v.25, n.4, p.540-7, 1989. DOI: 10.7589/0090-3558-25.4.540.

BROCHIER, B. M. et al. Use of recombinant vaccinia-rabies virus for oral vaccination of fox cubs (*Vulpes vulpes*, L) against rabies. *Veterinary Microbiology*, v.18, n.2, p.103-8, 1988. DOI: 10.1016/0378-1135(88)90055-7.

BRONNERT, J. et al. Organ transplantations and rabies transmission. *Journal of Travel Medicine*, v.14, n.3, p.177-80, 2007. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2006.00095.x.

BROWN, K. *Mad Dogs and Meerkats:* A History of Resurgent Rabies in Southern Africa. Athens, Ohio: Ohio University Press, 2011. 234 p.

BURGOYNE, G. H. et al. Rhesus diploid rabies vaccine (adsorbed): a new rabies vaccine using FRhL-2 cells. *Journal of Infectious Diseases*, v.152, n.1, p.204-10, July 1985. DOI: 10.1093/infdis/152.1.204.

CAMPOS, A. C. A. *Estudo genético da variante do vírus da raiva mantida por populações do morcego hematófago* Desmodus rotundus. 2011. 148f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-14092011-175622/publico/AngelicaCACampos_Doutorado_P.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

CAMPOS, A. C. A. et al. Phylogenetic analysis of near full-length sequences of the *Desmodus rotundus* genetic lineage of rabies virus. *Infection, Genetics and Evolution*, vol.80, 104179, Jan. 2020. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104179.

CARABALLO, A. J. Outbreak of vampire bats biting in a Venezuelan village. *Revista de Saúde Publica*, v.30, n.5, p.483-4, 1996. DOI: 10.1590/S0034-89101996000500012.

CAREY, A. B. Multispecies rabies in eastern United States. In: BACON, P.J. (Ed.). *Population dynamics of rabies in wildlife*, New York: Academic press, 1985. p.23–39.

CAREY, A. B.; GILES, R. H.; McLEAN, R. G. The Landscape epidemiology of rabies in Virginia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.27, n.3, p.573-80, May 1978. DOI: 10.4269/ajtmh.1978.27.573.

CARINI, A. Instituto Pasteur de São Paulo. Estatística do serviço antirrábico durante o ano de 1915. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v.6, n.2, p.39-41, 1916a.

CARINI, A. Instituto Pasteur de São Paulo. Estatística do serviço antirrábico durante o ano de 1914. *O Brazil-Médico*, ano XXX, v.30, n.29, p.232, 1916b. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/media.details.php?mediaID=173. Acesso em: 3 ago. 2023.

CARINI, A. Instituto Pasteur de São Paulo. Estatística do serviço antirrábico durante o ano de 1914. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v.4, 2, n. p.111-5, 1915.

CARINI, A. Instituto Pasteur de São Paulo. Estatística do serviço antirrábico durante o ano de 1913. *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, v.2, n. p.177-90, 1914.

CARINI, A. Sur une grande epizootie de rage. *Annales de l'Institut Pasteur*, v.25, p.843-6, 1911.

CARNEIRO, R. L. et al. Análise das agressões em humanos por morcegos hematófagos ocorridas em três municípios baianos no período de 1986 a 1995. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal,* Bahia, v.6, n.1, p.1-7, 2005. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/1897/1/669-2583-2-PB.pdf Acesso em: 3 ago. 2023.

CARNEIRO, V. As epizootias de raiva na América e o papel dos morcegos hematofagos. *Archivos do Instituto Biológico de São Paulo*, v.7, p.273-322, 1936.

CARNEIRO, V.; FREITAS LIMA, C. Estudos sobre a raiva no Paraná. *Revista de Zootecnia e Veterinária,* Rio de Janeiro, v.3, n.13, p.137-56, 1927.

CARNIELI, P. Jr. et al. Characterization of *Rabies virus* isolated from canids and identification of the main wild canid host in Northeastern Brazil. *Virus Res*earch, v.131, n.1, p.33-46, 2008. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.08.007.

CARRER, L.; BRUZZONE, L. Solving for ambiguities in radar geophysical exploration o planetary bodies by mimicking bats echolocation. *Nature Communications*, v.8, n.1:2248, 2017. DOI: 10.1038/s41467-017-02334-1.

CARRETA, J. A. *"O micróbio é o inimigo": debates sobre a microbiologia no Brasil (1885-1904)*. 2006. 192f. Tese (Doutorado em Política Científica e Tecnológica) – Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, Campinas, 2006. Disponível em: https://www.repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/385791?guid=1691087083972&returnUrl=%2fresultado%2flistar%3fguid%3d1691087083972%26quantidadePaginas%3d1%26codigoRegistro%3d385791%23385791&i=1. Acesso em: 3 ago. 2023.

CARTA de Pero Vaz de Caminha. Brasília: Fundação Biblioteca Nacional, [1500]. Disponível em: https://objdigital.bn.br/Acervo_Digital/Livros_eletronicos/carta.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

CARTWRIGHT T. The plasminogen activator of vampire bat saliva. *Blood:* The Journal of Hematology, v.43, n.3, p.317-26, Mar. 1974. DOI: 10.1182/blood.V43.3.317.317.

CARVALHO, M. R. *Dicionário Tupi (antigo)-Português*. Salvador: [s.n.], 1987. Disponível em: http://etnolinguistica.wdfiles.com/local--files/biblio%3Acarvalho-1987-dicionario/Carvalho_1987_DicTupiAntigo-Port_OCR.pdf. Acesso em: 3 abr. 2023.

CASAGRANDE, D. K. A. et al. Rabies surveillance in bats in Northwestern State of São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.47, n.6, p.709-15, nov./dez. 2014. DOI: 10.1590/0037-8682-0189-2014.

CASSEB, L. M. N. *Estudo epidemiológico da raiva, caracterização antigênica e genética de cepas do vírus da raiva isoladas na Amazonia brasileira*. 2009. 157f. Dissertação (Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2009. Disponível em: https://repositorio.ufpa.br/handle/2011/3785. Acesso em: 3 ago. 2023.

CASTILHO, J. G. et al. Analysis of rabies diagnosis in dogs and cats in the state of São Paulo, Brazil. *Archives of Virology*, v.163, n.9, p.2369-76, May 2018. DOI: 10.1007/s00705-018-3829-3.

CASTILHO J. G. et al. A comparative study of rabies virus isolates from hematophagous bats in Brazil. *Journal of Wildlife Diseases*, v.46, n.4, p.1335-9, 2010. DOI: 10.7589/0090-3558-46.4.1335.

CASTILHO, J. G. et al. Antigenic and genetic characterization of the first rabies virus isolated from the bat *Eumops perotis* in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.50, n.2, p.95-9, Mar./Apr. 2008. DOI: 10.1590/S0036-46652008000200006.

CASTILLO-NEYRA, R.; LEVY, M. Z.; NÁQUIRA, C. Efecto del sacrificio de perros vagabundos en el control de la rabia canina. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v.33, n.4, p.772-9, 2016. Disponível em: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36349330023. Acesso em: 3 ago. 2023.

CASTRO-LUNA, A. A.; SOSA, V. J.; CASTILLO-CAMPOS, G. Quantifying phyllostomid bats at different taxonomic levels as ecological indicators in a disturbed tropical forest. *Acta Chiropterologica*, v.9, n.1, p.219-28, Apr. 2007. DOI: 10.3161/1733-5329(2007)9[219:QPBADT]2.0.CO;2.

CAVALCANTE, L. C. D. *Caracterização arqueométrica de pinturas rupestres pré-históricas, pigmentos minerais naturais e eflorescências salinas de sítios arqueológicos*. 2012. 204f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/SFSA-8U6R88. Acesso em: 3 ago. 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Rabies. Morbidity and Mortality Weekly Report: Case Histories of Most Recent Cases. Annual Surveillance Reports in the United States 2005 – 2019, 2020. Disponível em: Human Rabies | Rabies in U.S. | Rabies | CDC. Acesso em: 21 ago. 2021.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Rabies – California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000. Morbidity and Mortality Weekly Report, v.49, n.49, p.1111-5, Dec. 2000. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4949a3.htm. Acesso em: 3 ago. 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Rabies – Texas and New Jersey, 1997. Morbidity and Mortality Weekly Report, v.47, n.1, p.1-5, 1998. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4949a3.htm. Acesso em: 1 set. 2022.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rabies Prevention – United States, Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morbidity and Mortality Recommendations and Reports, v.22, n.40(RR-3), p.1-19, Mar. 1991. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041987.htm. Acesso em: 3 ago. 2023.

CEARÁ. Secretaria da Saúde. *Boletim epidemiológico Raiva*, maio 2019. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_raiva_15052019.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

CEDIEL, N. et al. Epidemiología de la rabia canina en Colombia. *Revista de Salud Pública*, v.12, n.3, p.368-79, Jun. 2010. DOI: 10.1590/s0124-00642010000300003.

CHAVEZ, O. et al. Chosna (*Potos flavus*), the emerging reservoir of the rabies virus in Cusco, Peru. In: RABIES IN THE AMERICAS, 32., 2021, Brasil. *Proceedings* CO12. Disponível em: http://www.monferrer.com.br/Eventus/2021/RITA/RITA.html#p=129. Acesso em: 3 ago. 2023.

CHEIDA, C. C.; GUIMARÃES, F. H.; BEISIEGEL, B. M. Avaliação do risco de extinção do Guaxinim, *Procyon cancrivorus* (Cuvier, 1798) no Brasil. *Biodiversidade Brasileira*, v.3, n.1, p.283-90, 2013. DOI: 10.37002/biodiversidadebrasileira.v3i1.398.

CHEN, S. et al. Rabies Virus Transmission in Solid Organ Transplantation, China, 2015-2016. *Emerging Infectious Diseases*, v.23, n.9, p.1600-2, Sept. 2017 DOI: 10.3201/eid2309.161704.

CHEVALIER, N.; HAVAS, K. Rabies and Continued Military Concerns. In: *Military Veterinary Services*. Army Medical Department (AMEDD), The Borden Institute, 2012. p.345-66. Disponível em: https://medcoeckapwstorprd01.blob.core.usgovcloudapi.net/pfw-images/dbimages/Vet%2012.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

CISTERNA, D. et al. Antigenic and molecular characterization of rabies virus in Argentina. *Virus Research*, v.109, n.2, p.139-47, 2005. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.10.013.

CLANCY, C. The eradication of rabies. *Ireland History Magazine*, v.14. n.1, Jan./Feb. 2006. Disponível em: https://www.historyireland.com/the-eradication-of-rabies/. Acesso em: 3 ago. 2023.

CLARK, H. C.; DUNN, L. H. Experimental studies on Chagas' Disease in Panama. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.12, n.1, p.49-77, 1932. DOI: 10.4269/ajtmh.1932.s1-12.49.

CLEVELAND, C. J. et al. Economic value of the pest control service provided by Brazilian free-tailed bats in south-central Texas. *Frontiers in Ecology and the Environment*, v.4, n.5, p.238-43, 2006. DOI: 10.1890/1540-9295(2006)004[0238:Evotpc]2.0.Co;2.

CLIQUET, F.; AUBERT, M. Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. *Development in Biologicals (Basel),* v.119, p.185-204, 2004. PMID: 15747421.

COCOZZA, J.; MALAGA-ALBA, A. Wildlife Control Project in Baja California. *Public Health Reports*, v.77, n.2, p.147-51, Feb. 1962. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914594/. Acesso em: 3 ago. 2023.

COELHO, R. S.; ALVES FILHO, A.; MOREIRA, A. Tratamento anti-rábico de 1950 a 1956 no Instituto Pasteur do Rio de Janeiro. *O Brazil-Médico,* ano 72, n.9-13, p.33-7, mar. 1958. Disponível em: http://memoria.bn.br/DocReader/docreader.

aspx?bib=081272x&pasta=ano%20195&pesq=Anti-rabico&pagfis=62383. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONCEIÇÃO, G. C. *Natureza Ilustrada*. Processos de construção e circulação de conhecimento filosófico-natural sobre o Brasil na segunda metade do século XVIII. Porto, Portugal: Editora CITCEM – Centro de Investigação Transdisciplinar Cultura, Espaço e Memória, 2019. 298p. Disponível em: https://doi.org/10.21747/978-989-8970-21-3/nat. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONSTANTINE, D. G. *Bat rabies and other lyssavirus infectious*. USGS National Wildlife Health Center. Circular 1329, 2009. Disponível em: https://pubs.usgs.gov/circ/circ1329/pdf/circ1329.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONSTANTINE, D. G. Bat rabies and bat management. *Bulletin of the Society for Vector Ecology*, v.4, p.1-9, 1979.

CONSTANTINE, D. G. *Rabies transmission by air in bat caves*. Georgia: US Public Health Service Publication, 1967. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=M-vpvQgAACAAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 3 out. 2023.

CONSTANTINE, D. G. Rabies transmission by nonbite route. *Public Health Reports*, v.77, n.4, p.287-9, Apr. 1962. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914752/. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONSTANTINE, D. G.; EMMONS, R. W.; WOODIE, J. D. Rabies virus in nasal mucosa of naturally infected bats. *Science*, v.175, n.4027, p.1255-6, Mar. 1972. DOI: 10.1126/science.175.4027.1255.

CONSTANTINE, D. G. et al. Rabies in the New Mexico caverns bats. *Public Health Reports*, v.83, n.4, p.303-16, Apr. 1968. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891046/. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONSTANTINE, D. G.; VILLA R., B. Metodos de lucha contra los vampiros transmisores de la rabia. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.53, n.1, p.7-12, jul. 1962. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/12517. Acesso em: 3 ago. 2023.

CONZELMANN, K. -K. et al. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of the attenuated rabies virus SAD-B19. *Virology*, v.175, n.2, p.485-99, 1990. DOI: 10.1016/0042-6822(90)90433-r.

CORRÊA, H. R. C.; PASSOS, E. C. Wild Animals and Public Health. In: FOWLER, M. E. (Ed.). *Biology, Medicine, and Surgery of South American Wild Animals*. 1st ed. Iowa State University Press, 2001. p.493.

CÔRTES, J. A.; NILSSON, M. R. Isolamento de vírus rábico de cães, aparentemente, normais, inoculados experimentalmente. *Revista da Faculdade de Medicina Veternária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.12, p.223-8, 1975. DOI: 10.11606/issn.2318-3659.v12i1p223-228.

CÔRTES, J. A. et al. Immune response in cattle induced by inativated rabies vaccine adjuvanted with aluminium hidroxide either alone or in combination with avridine. *Revue scientifique et technique – Office international des épizooties,* v.12, n.3, p.941-55, Sept. 1993. DOI: 10.20506/rst.12.3.726.

COSTA W. A. et al. *Manual de Profilaxia da Raiva humana*. 2.ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. 33p.

COSTA, L. J. et al. Serological investigation of rabies virus neutralizing antibodies in bats captured in the eastern Brazilian Amazon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v.107, n.11, p.684-9, Nov. 2013. DOI: 10.1093/trstmh/trt080.

COSTA, M. R. N. Mulheres intelectuais na Idade Média: Hildegarda de Bingen – entre a medicina, a filosofia e a mística. *Trans/Form/Ação, Revista de Filosofia*, v.35, n.esp., p.187-208, 2012. DOI: 10.1590/S0101-31732012000400013.

COSTA, W. A. Avaliação da vacina contra raiva humana produzida em células VERO, desenvolvida no Instituto Butantan. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE RAIVA, Centenário do Instituto Pasteur, 2003, São Paulo. *Anais*. p.23.

CUNHA, E. M. S. et al. Pathogenicity of different rabies virus isolates and protection test in vaccinated mice. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v.52, n.5, p.231-5, Sept./Oct. 2010. DOI: 10.1590/S0036-46652010000500002.

CUNHA, E. M. S. et al. Bat rabies in the North-Northwestern regions of the State of São Paulo, Brazil: 1997-2002. *Revista de Saúde Pública*, v.40, n.6, p.1082-6, 2006. DOI: 10.1590/S0034-89102006000700017.

CZAPLEWSKI, N. J.; CARTELLE, C. Pleistocene bats from cave deposits in Bahia, Brazil. *Journal of Mammalogy*, v.79, n.3, p.784-803, Aug. 1998. DOI: 10.2307/1383089.

DA ROSA, E. S.; KOTAIT, I.; BARBOSA, T. F. Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, v.12, n.8, p.1197-202, Aug. 2006. DOI: 10.3201/1208.050929.

D'ABBEVILLE, C. *História da missão dos padres capuchinhos na ilha do Maranhão e suas circunvizinhanças* (1614). Tradução de: MARQUES, C. A., 1874. 456p. Disponível em: http://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/221724. Acesso em: 3 ago. 2023.

DARWIN, Charles. *A Origem das Espécies, no meio da seleção natural ou a luta pela existência na natureza*. E-book baseado na tradução de Joaquim da Mesquita Paul, Porto: LELLO & IRMÃO Eds., 2003. 572p. Disponível em: https://domainpublic.files.wordpress.com/2022/01/darwin.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

DAVIS, D. J. Os corpúsculos de Negri na hidrofobia. O Brazil-Médico, ano XX, n.37, p.383-4, 1906. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=31&page=1. Acesso em: 3 ago. 2023.

DE MATTOS, C. A. et al. Bat rabies in urban centers in Chile. *Journal of Wildlife Diseases*, v.36, n.2, p.231-40, Apr. 2000. DOI: 10.7589/0090-3558-36.2.231.

DE MATTOS, C. A. et al. Genetic characterization of rabies field isolates from Venezuela. *Journal of Clinical Microbiology*, v.34, n.6, p.1553-8, Jun. 1996. DOI: 10.1128/jcm.34.6.1553-1558.1996.

DEAN, D. J.; ABELSETH, M. K. The fluorescent antibody test. In: KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.). Laboratory techniques in rabies. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, WHO Monograph Series, n.23, 1973. p.73-84.

DEAN, D. J.; ABELSETH, M. K.; ATANASIU, P. The fluorescent antibody test. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.). *Laboratory techniques in rabies.* 4th ed. Geneva, World Health Organization, WHO Monograph Series, n.23, 1996. p.88-95. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/38286. Acesso em: 3 ago. 2023.

DEBBIE, J. G.; ABELSETH, M. K.; BAER, G. M. The use of commercially available vaccines for the oral vaccination of foxes against rabies. *American Journal of Epidemiology*, v.96, n.3, p.231-5, 1972. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121453.

DEL PRIORE, M. *Histórias da gente brasileira*: Império. São Paulo: LeYa, 2016. p.304-15.

DELPIETRO, H. A. et al. Monoclonal antibody characterization of rabies virus strains isolated in the River Plate Basin. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin B*, v.44, n.1-10, p.477-83, 1997. DOI: 10.1111/j.1439-0450.1997.tb00998.x.

DESMETTRE, P. et al. Use of vaccinia rabies recombinant for oral vaccination of wildlife. *Veterinary Microbiology*, v.23, n.1-4, p.227-36, Jun. 1990. DOI: 10.1016/0378-1135(90)90153-m.

DIAS, R. A. et al. Spatiotemporal distribution of a non-haematophagous bat community and rabies virus circulation: a proposal for urban rabies surveillance in Brazil**.** *Epidemiology and Infection*, v.147, n.e130, p.1-17, 2019. DOI: 10.1017/ S0950268818003229.

DIAZ, A. M. et al. Antigenic analysis of rabies-virus isolates from Latin America and the Caribbean. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin B*, v.41, n.1-10, p.153-60, 1994. DOI: 10.1111/j.1439-0450.1994.tb00219.x.

DÍAZ DEL CASTILLO, B. *Historia verdadera de la conquista de la Nueva-España / por el capitán Bernal Díaz del Castillo; sacada a la luz por Alonso Remón*. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, 2019. Disponível em: https://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmc0953339. Acesso em: 5 out. 2023.

DIEDRICH, G.; PREDEBON, J.; PRATO, R. Programa Estadual de Controle e profilaxia da raiva: um breve histórico. *Boletim Epidemiológico*, Porto Alegre, v.15, n.4, p.1-3, mar. 2013. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1130176. Acesso em: 3 ago. 2023.

DIETZSCHOLD, B. et al. Rhabdoviruses. In: FIELDS, B.; KNIPE, D.; HOWLEY, P.M. (Eds.). *Fields' Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1996. p.1137-59.

DIMAANO, E. M.; SCHOTLAND, S. J.; ALERA, M. T. Clinical Epidemiological features of human rabies cases at San Lazaro Hospital, Philippines, 1987 to 2006. *In*: RABIES IN THE AMERICAS, 17., 2006, Brasília, Brasil. *Anais.* p.23.

DIMARCO, V. *The Bearer of Crazed and Venomous Fangs: Popular Myths and Learned Delusions Regarding the Bite of the Mad Dog*. iUniverse Inc ed**.**, 2014. 332 p.

DIMITROV, D.; HALLAM, T. G.; MCCRACKEN, G. F. Modeling the effects of stresses on dynamics of bat rabies. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ENVIRONMENTAL MODELLING AND SIMULATION EMS, 2., 2006, St. Thomas, Virgin Islands, USA. *Proceedings of the Second IASTED International Conference on Environmental Modelling and Simulation*, p.107-12.

DOMEN, F. G.; BELTRAN, F. Aislamento de vírus rábico em glândulas salivares de murcielagos insectívoros. In: RABIES IN THE AMERICAS, 17., 2006, Brasília, Brasil. *Anais.* p.65.

DUARTE, N. F. H. et al. Epidemiology of human rabies in the state of Ceará, Brazil, 1970 to 2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v.30, n.1, 2021. DOI: 10.1590/S1679-49742021000100010.

ELSIESY, H. et al. Donor transmited rabies outbreak involving four transplant recepients in Kuwait and Saudi Arabia. *American Journal of Transplantation*, v.16, n.3, 2016.

Disponível em: https://atcmeetingabstracts.com/abstract/donor-transmited-rabies-outbreak-involving-four-transplant-recepients-in-kuwait-and-saudi-arabia/. Acesso em: 4 ago. 2023.

ENG, T. R. et al. Immunogenicity of rabies vaccines used during an urban epizootic of rabies in Mexico. *Vaccine*, v.12, n.14, p.1259-64, 1994. DOI: 10.1016/s0264-410x(94)80049-6.

ENRIGHT, J. B. Geographical distribution of bat rabies in the United States, 1953-1960. *American Journal of Public Health*, v.52, n.3, p.484-8, Mar. 1962. DOI: 10.2105/ajph.52.3.484.

ENRIGHT, J. B. et al. Isolation of rabies virus from an insectivorous bat (*Tadarida mexicana*) in California. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v.89, n.1, p.94-6, 1955. DOI: 10.3181/00379727-89-21725.

ESCOBAR, L. E. et al. Bat-borne rabies in Latin America. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v.57, n.1, p.63-72, Jan./Feb. 2015. DOI: 10.1590/S0036-46652015000100009.

EVERARD, C. O. R.; EVERARD, J. D. Mongoose rabies in Grenada. In: BACON, P. J. (Ed.). *Population Dynamics of Rabies in Wildlife*. Cambridge: Academic Press, 1985. p.43-67.

FAHL, W. O. et al. *Desmodus rotundus* and *Artibeus* spp. bats might present distinct rabies virus lineages. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v.16, n.6, p.545-51, 2012. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.07.002.

FARRY, S. C. et al. Efficacy of bait distributional strategies to deliver canine rabies vaccines to coyotes in Southern Texas. *Journal of Wildlife Diseases*, v. 34, n.1, p.23-32, 1998. DOI: 10.7589/0090-3558-34.1.23.

FAUQUET, C. M. et al. (Eds.). *Virus taxonomy classification and nomenclature of viruses.* Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005. 1162p.

FAVI, M. et al. Characterization of rabies virus isolates in Bolivia. *Virus Res*earch, v.97, n.2, p.135-40, 2003. DOI: 10.1016/j.virusres.2003.08.014.

FAVI, M. et al. First case of human rabies in Chile caused by an insectivorous bat virus variant. *Emerging Infectious Diseases*, v.8, n.1, p.79-81, Jan. 2002. DOI: 10.3201/eid0801.010108.

FAVI, M.; DURÁN, J. C. Epidemiología de la rabia en Chile (1929-1988) y perspectivas en mamíferos silvestres. *Avances en Medicina Veterinaria*, v.6, n.1, ene./jun. 1991. DOI**:** 10.5354/acv.v6i1.4623.

FAVORETTO, S. R. et al. Rabies virus maintained by dogs in humans and terrestrial wildlife, Ceara State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v.12, n.12, p.1978-81, Dec. 2006. DOI: 10.3201/eid1212.060429.

FAVORETTO, S. R. et al. Rabies virus detection and phylogenetic studies in samples from an exhumed human. *Clinical Infectious Diseases*, v.41, n.3, p.413-4, Aug. 2005. DOI: 10.1086/431766.

FAVORETTO, S. R. et al. Antigenic typing of Brasilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.44, n.2, p.91-5, 2002. DOI: 10.1590/S0036-46652002000200007.

FAVORETTO, S. R. et al. Rabies in marmosets (*Callithrix jacchus*), Ceará, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v.7, n.6, p.1062-5, Nov./Dec. 2001. DOI: 10.3201/eid0706.010630.

FEARNEYHOUGH, M. G. et al. Results of an oral rabies vaccination programs for coyotes. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.212, n.4, p.498-502, Feb. 1998. PMID: 9491156.

FEDERICO, P. et al. Brazilian free-tailed bats as insect pest regulators in transgenic and conventional cotton crops. *Ecological Applications*, v.18, n.4, p.826-37, June 2008. DOI: 10.1890/07-0556.1.

FEKADU M. Asymptomatic non-fatal canine rabies. *The Lancet*, v.305, n.7906, p.569, Mar. 1975. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)91575-5.

FEKADU, M. Atypical rabies in dogs in Ethiopia. *Ethiopian Medicine J.*, v.10, n.3, p.79–86, July 1972. PMID: 4670472.

FEKADU, M., SHADDOCK, J. H., BAER, G. M. Intermittent excretion of rabies virus in the saliva of a dog two and six months after it had recovered from experimental rabies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.30, n.5, p.1113-5, 1981. DOI: 10.4269/ajtmh.1981.30.1113.

FENJE, P. A rabies vaccine from hamster kidney tissue cultures: preparation and evaluation in animals. *Canadian Journal of Microbiology*, v.6, n.6, p.605-9, 1960. DOI: 10.1139/m60-072.

FENTON, M. B. et al. Phyllostomid bats (Chiroptera: Phyllostomidae) as indicators of habitat disruption in the Neotropics. *Biotropica*, v.24, n.3, p.440-6, 1992. DOI: 10.2307/2388615.

FENTON, M. B.; SIMMONS, N. B. *Bats.* A World of Science and Mystery. Chicago: University of Chicago Press, 2014. 240p.

FERRARI, J. J. F. Morcego hematófago comum Desmodus rotundus no Vale do Paraíba, Estado de São Paulo: abrigos diurnos, agrupamentos, lesões corporais e sorologia antirrábica. 2015. 164f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-03082015-113130/pt-br.php. Acesso em: 4 ago. 2023.

FERREIRA, J. P. *Enciclopédia dos municípios brasileiros*. Rio de Janeiro: Ed. Serviço gráfico IBGE, 1960. 168p.

FERREIRA, L. A. P. *O conceito de contágio de Girolamo Fracastoro nas teses sobre sífilis e tuberculose*. 2008. 159f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/91460/259187.pdf?...1. Acesso em: 4 ago. 2023.

FERREIRA, L. A. P.; RAMOS, F. R.; ASSMANN, S. O encontro de Fracastoro com Descartes: reflexão sobre a temporalidade do método. *Texto & Contexto – Enfermagem*, Florianópolis, v.19, n.1, p.168-75, jan./mar. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/tce/a/sntsf5ywrHbFczvTgvMM43q/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 4 ago. 2023.

FERREIRA DOS SANTOS, A. Notícia relativa ao tratamento aplicado aos mordidos procedentes do Brasil. *O Brazil-Médico*, v.1, n.3, p.118-20 e v.1, n.3, p.128-9, 1887a. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=72&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

FERREIRA DOS SANTOS, A. Notícia a respeito do transporte e conservação do vírus rábico. *O Brazil-Médico*, v.1, n. 3, p.196-9, 1887b. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=72&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

FIELDS, M. et al. Suckling-mouse-brain rabies vaccine (SMBV): duration of immunity in dogs. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*, v.71, n.1, p.37-40, Jan. 1976. PMID: 1044175.

FIORAVANTI, C. Ciência para construir uma nação. *Revista Pesquisa Fapesp*, v.318, p.36-41, ago. 2022.

FIORAVANTI, C. Uma nova frente contra doenças emergentes. *Revista Pesquisa Fapesp*, v.282, p.56-9, ago. 2019.

FLEMING, T. H.; SOSA, V. J. Effects of nectarivorous and frugivorous mammals on reproductive success of plants. *Journal of Mammalogy*, v.75, n.4, p.845-51, 1994. DOI: 10.2307/1382466.

FLEMING, T. H.; VALIENTE-BANUET, A. (Eds.) *Columnar cacti and their mutualists:* Evolution, ecology, and conservation. Tucson, Arizona: The University of Arizona Press, 2002.

FLORES-CRESPO, R. Rabia en humanos transmitida por murcielagos vampiros en paises de America. *Tecnica Pecuaria Mexico*, v.29, n.1, p.25-33, 1991. Disponível em: https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/view/3565/2985. Acesso em: 4 ago. 2023.

FLORES-CRESPO, R. et al. Foraging behavior of the common vampire bat related to moonlight. *Journal of Mammalogy*, v.53, n.2, p.366-8, 1976. DOI: 10.2307/1379175.

FLORES-CRESPO, R.; VELARDE, F. I.; LÓPEZ, D. A. Efectividad de un vampiricida sistémico (Vampirinip III) en condiciones de campo. *Tecnica Pecuaria Mexico*, v.33, p.79-83, 1977. Disponível em: https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/download/2638/2202. Acesso em: 2 set. 2023.

FONSECA, M. A. S. Filantropia e saúde: a liga mineira contra a tuberculose: 1900 – 1948. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE HISTÓRIA: contra os preconceitos: história e democracia, 24., 2017, Brasília, Brasil. *Anais*, 2017. Disponível em: https://www.snh2017.anpuh.org/resources/anais/54/1488929830_ARQUIVO_LigaMineira(1).pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

FORNES, A. et al. Control of bovine rabies through vampire bat control. *Journal of Wildlife Diseases*, v.10, n.4, p.310-6, Oct. 1974. DOI: 10.7589/0090-3558-10.4.310.

FRANCISCONI, C. R. M. *Controle eletroencefalográfico da vacinação anti-rábica*. 1968. 42f. Tese (Doutorado em Microbiologia e Imunologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1968. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/handle/10183/200966. Acesso em: 4 ago. 2023.

FRANCO, O. *História da febre amarela no Brasil*. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Endemias Rurais. Rio de Janeiro, 1969, 209p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0110historia_febre.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

FRAZATTI-GALLINA, N. M. et al. Vero-cell rabies vaccine produced using serum-free medium. *Vaccine*, v.23, n.4, p.511-7, 2004. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.06.014.

FRAZATTI-GALLINA, N. M. et al. Estudo da estabilidade da vacina contra raiva tipo fuenzalida & palacios, uso humano, após processo de filtração. *Arquivos de Biologia e Tecnologia*, v.38, n.2, p.429-39, jun. 1995. ID: lil-200677.

FREIRE, L. O Instituto Pasteur de Pernambuco. O Brazil-Médico, 1900, ano XIV, n.33, p.296-7, 1900. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/media.details.php?mediaID=21. Acesso em: 4 ago. 2023.

FREITAS, C. E. A. et al. Nota sobre a ocorrência de casos de agressão de raposas a pessoas e animais domésticos no estado do Ceará. Boletim de Defesa Sanitária Animal, Brasília, ano XI, n.1-4, p.93-9, dez. 1977. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/pasta-boletins/1977.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

FREITAS, C. E. A. et al. Ocorrência de casos de mordeduras por morcegos hematófagos em seres humanos. Boletim de Defesa Sanitária Animal, Brasília, ano V, n.1-4, p.55-59, nov. 1971. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/pasta-boletins/1971.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

FUENZALIDA, E.; PALACIOS, R. Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirabica. *Boletin del Instituto Bact Chile*, v.8, n.1-4, p.3-10, 1955.

GALTIER, P. Les injections de virus rabique dans le torrent circulatoire ne provoquent pas l'éclosion de la rage et semblent conférer l'immunité. La rage peut être transmise par l'ingestion de la matière rabique (Note présentée par M. Bouley). *Revue Annales des Sociétés Savantes*: Fr. Létranger Académie Sci., v.93, p.180-1, 1881.

GALTIER, P. Études sur la rage. Note de M. Galtier, présentée par M. Bouley. C. R. *L'Académie des Sciences*, v.89, p.444-6, 1879.

GALVÃO, R. A Raiva. *O Brazil-Médico*, ano XIV, n.33, p.296, 1900. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=18&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

GAMBETA, W. R. Ciência e indústria farmacêutica: São Paulo, Primeira República. *Estudos Econômicos*, v.12, n.3, p.87-98, dez. 1982. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/ee/article/view/156555. Acesso em 4 ago. 2023.

GARBINO, G. S. T. O morcego-de-chifre de Marcgrave: a observação mais antiga feita por europeus de morcegos neotropicais abrigando-se em folhagens. *Brazilian Journal of Mammalogy*, v.90, 2021. DOI: 10.32673/bjm.vi90.44.

GARCEZ E GRALHA, J. E. *Dissertação sobre Raiva*. 1838. 32f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1838. Disponível em: https://bdor.sibi.ufrj.br/handle/doc/566. Acesso em: 4 ago. 2023.

GARDELL, S. J. et al. Isolation, characterization, and cDNA cloning of a vampire bat salivary plasminogen activator. *Journal of Biological Chemistry*, v.264, n.30, p.17947-52, Oct. 1989. PMID: 2509450.

GELFAND, T. 11 January 1887, the day medicine changed: Joseph Grancher's defense of Pasteur's treatment for rabies. *Bulletin of the History of Medicine*, v.76, n.4, p.698-718, winter 2002. Disponível em: http://www.jstor.org/stable/44449391. Acesso em: 4 ago. 2023.

GERMANO, P. M. L. et al. Avaliação da resposta imunitária da vacina anti-rábica preparada em cérebros de camundongos lactentes aplicada em cães primo vacinados, em condições naturais. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.19, n.1, p.67-73, 1982. DOI: 10.11606/issn.2318-3659.v19i1p67-73.

GILBERT, A. et al. Efficacy of Ontario Rabies Vaccine Baits (ONRAB) against rabies infection in raccoons. *Vaccine*, v.36, n.32, p.4919-26, 2018. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.06.052.

GITTI, C. O controle da Raiva Herbívora. In: RABIES IN THE AMERICAS, 32., 2021, Brasil, 2021. *Proceedings* – Apresentação oral (28 out. 2021). Disponível em: http://www.monferrer.com.br/Eventus/2021/RITA/RITA.html#p=129. Acesso em: 4 ago. 2023.

GOLDWASSER, R. A.; KISSLING, R. E.: Fluorescent antibody staining of street and fixed rabies virus antigens. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v.98, n.2, p.219-23, 1958. DOI: 10.3181/00379727-98-23996.

GOMES, A. A. B. *Epidemiologia da raiva:* caracterização de vírus isolados de animais domésticos e silvestres do semi-árido paraibano da região de Patos, Nordeste do Brasil. 2004. 107f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-14012005-104243/pt-br.php. Acesso em: 4 ago. 2023.

GONÇALVES, F.; GALETTI, M.; STREICKER, D. G. Management of vampire bats and rabies: a precaution for rewilding projects in the Neotropics, *Perspectives in Ecology and Conservation*, v.19, n.1, p.37-42, 2021. DOI: 10.1016/j.pecon.2020.12.005.

GONÇALVES, M. A. S.; SÁ-NETO, R. J.; BRAZIL, T. K. Outbreak of aggressions and transmission of rabies in human beings by vampire bats in northeastern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.35, n.5, p.461-4, set./out. 2002. DOI: 10.1590/S0037-86822002000500006.

GONSALVES, L. et al. Mosquito consumption by insectivorous bats: does size matter? *PLoS ONE*, v.8, n.10, 2013a. DOI: 10.1371/journal.pone.0077183.

GONSALVES, L. et al. Foraging ranges of insectivorous bats shift relative to changes in mosquito abundance. *PLoS ONE*, v.8, n.5, 2013b. DOI: 10.1371/journal.pone.0064081.

GOUVEIA, B. M. *Escritos e práticas na trajetória do médico Octávio de Freitas no Recife.* 2017. 204f. Dissertação (Mestrado em História) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/28093/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Bruno%20M%C3%A1rcio%20Gouveia.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

GRANCHER, J. A vacina da raiva. *O Brazil-Médico*, ano 2, v.5, p.246-7, 1888. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=13&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

GREENHALL, A. M. *House Bat Management*. Fish and Wildlife Service US Department of the Interior. Washington, D.C.: Resource Publication 143, 1982. 29p.

GREENHALL, A. M. Vampire bat control in the Americas: a review and proposed program for action. *Bulletim of Pan American Health Organization*, v.8, n.1, p.30-6, 1974. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/27005. Acesso em: 4 ago. 2023.

GREENHALL, A. M. Lucha contra los murciélagos vampiros. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.71, n.3, p.231-45, set. 1971. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/10969. Acesso em: 4 ago. 2023.

GREENHALL, A. M. La importancia de los murciélagos y de su control en la salud pública, con especial referencia a Trinidad. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.58, n.4, p.204-302, abr. 1965a. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/15397. Acesso em: 4 ago. 2023.

GREENHALL, A. M. Notes on behavior of captive bats. *Mammalia*, v.29, n.4, p.441-51, 1965b. DOI: 10.1515/mamm.1965.29.4.441.

GRISÓLIO, A. P. R. *Filogenia e filogeografia do vírus da raiva de morcegos insetívoros* Nyctinomops spp. *no Brasil*. 2017. 62f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2017. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152308/grisolio_apr_dr_jabo_int.pdf?sequence=4&isAllowed=y. Acesso em: 4 ago. 2023.

GUARINO, H. et al. Antigenic and genetic characterization of rabies virus isolates from Uruguay. *Virus Res*earch, v.173, n.2, p.415-20, 2013. DOI: 10.1016/j.virusres.2012.12.013.

GUEDES MILHEIRA, R. et al. The first record of a pre-columbian domestic dog (*Canis lupus familiaris*) in Brazil. *International Journal of Osteoarchaeology*, v.27, n.3, p.488-94, Aug. 2016. DOI: 10.1002/oa.2546.

GUILHERME, W. D. *A Escola de Pharmacia e Odontologia de Uberaba: Francisco Mineiro de Lacerda e o ensino superior no Triângulo Mineiro – 1926 a 1936*. Tese (Doutorado em Educação) – Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Marília, 2016. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/137774/guilherme_wd_dr_mar.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 4 ago. 2023.

GURY-DHOMEN, F. E.; MENA SEGURA, O. P.; LARGHI, O. P. Rabia en murciélagos no hematofagos. In: SEIJO, A. C.; LARGHI, O. P.; ESPINOSA, O.; RIVAS, M.; SABATTINI, M. (Eds.). *Temas en zoonosis y enfermidades*. Buenos Aires: Asociacion Argentina de Zoonosis, 1998. p.344-7.

HAAG, C. O Império da inovação. A ciência escondida nos arquivos do Itamaraty. *Revista Fapesp*, n.170, 2010. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2012/08/080-085-170.pdf Acesso em: 4 ago. 2023.

HABEL, K.; KOPROWSKI, H. Laboratory data supporting the clinical trial of anti-rabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *Bulletin of World Health Organization*, v.13, n.5, p.773-9, 1955. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2538093/pdf/bullwho00544-0033.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

HANLON, C. A. et al. Epidemiology of human rabies in the USA, 1980-2006. In: RABIES IN THE AMERICAS, 17., 2006, Brasília, Brasil. *Anais*. p.25.

HANLON, C. A. et al. First North American field release of a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus. *Journal of Wildlife Diseases*, v.34, n.2, p.228-39, 1998. DOI: 10.7589/0090-3558-34.2.228.

HANLON, C. A. et al. A recombinant vaccinia-rabies virus in the immunocompromised host: oral innocuity, progressive parenteral infection, and therapeutics. *Vaccine*, v.15, n.2, 140-8, 1997. DOI: 10.1016/s0264-410x(96)00163-6.

HAUPT, H.; REHAAG, H. A raiva epizoótica nos rebanhos de Santa Catarina, Sul do Brasil, transmitida por morcegos. *Boletim da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária*, ano II, n.1-2, p.16-47, 1925.

HAUPT, H.; REHAAG, H. A raiva epizoótica nos rebanhos de Santa Catarina, Sul do Brasil, transmitida por morcegos. *Boletim da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária*, ano I, n.12, p.461-76, 1924.

HAUPT, H.; REHAAG, H. Dürch Fledermäuse vertebreite seuchenhafte tollwut unter Viehbeständen in Santa Catarina. *Zeitschrift Infektions und Hygiene der Haustiere*, ano XXII, p.76-90;104-27, 1921.

HAWKEY, C. Inhibitor of platelet aggregation present in saliva of the vampire bat *Desmodus rotundus*. *British Journal of Haematology,* v.13, p.1014-20, 1967. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08870.x.

HAWKEY, C. Plasminogen activator in saliva of the vampire bat *Desmodus rotundus*. *Nature,* v.211, p.434-5, 1966. DOI: 10.1038/211434c0.

HEATON, P. R. et al. Heminested PCR assay for detection of six genotypes of rabies and rabies-related viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, v.35, n.11, p.2762-6, Nov. 1997. DOI: 10.1128/jcm.35.11.2762-2766.1997.

HELLENBRAND, W. et al. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. Eurosurveilance, Weekly releases (1997–2007), v.10, n.8, Feb. 2005. DOI: 10.2807/esw.10.08.02917-en.

HILL, F. J. Keeping Britain free of rabies. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v.64, n.2, p.231-3, Feb. 1971. PMID: 5102285.

HILL, R. E.; BERAN, G. W. Experimental inoculation of raccoons (*Procyon lotor*) with rabies virus of skunk origin. *Journal of Wildlife Diseases*, v.28, n.1, p.51-6, 1992. DOI: 10.7589/0090-3558-28.1.51.

HORTA, P. P. A epizootia de Biguassú, O Brazil-Médico, ano XXV, v.25, p.71-4, 1911. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=36&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

HUGHES, G. J. et al. A phylogenetic reconstruction of the epidemiological history of canine rabies virus variants in Colombia. *Infection, Genetics and Evolution*, v.4, n.1, p.45-51, 2004. DOI: 10.1016/j.meegid.2003.12.001.

HURST, E. W.; PAWAN, J. L. A further account of the Trinidad outbreak of acute rabic myelitis. *Journal of Pathology and Bacteriology*, v.35, n.3, p.301-21, 1932. DOI: 10.1002/path.1700350302.

HURST, E. W.; PAWAN, J. L. An outbreak of rabies in Trinidad, without history of bites, and with symptoms of acute ascending myelitis. *The Lancet*, v.2, p.622-8, Sept. 1931. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)07332-9.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). *Virus Taxonomy: 2020 Release*. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/. Acesso em: 4 ago. 2023.

INSTITUTO PASTEUR, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças. Nota Técnica 02 de 04/09/2020. *Vacinação antirrábica canina e felina 2020*. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/nota-tecnica/notatecnica02-ipccdses-sp04_09_2020_vacinacaoantirrabicacaninaefelina2020.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

INSTITUTO PASTEUR, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Informes Técnicos Institucionais. Relato de caso de raiva humana após exumação no Município de São Paulo. *Revista de Saúde Pública*, v.38, n.5, p.741-2, out. 2004. DOI: 10.1590/S0034-89102004000500021.

IRONS, J. V. et al. The public health importance of bats. *Texas Report on Biology and Medicine*, v.15, n.2, p.292-8, 1957. PMID: 13433632.

ITO, M. et al. Discrimination between dog-related and vampire bat-related rabies viruses in Brazil by strain-specific reverse transcriptase-polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Clinical Virology*, v.26, n.3, p.317-30, 2003. DOI: 10.1016/s1386-6532(02)00048-3.

ITO, M. et al. Genetic characterization and geographic distribution of rabies virus isolates in Brazil: identification of two reservoirs, dogs and vampire bats. *Virology*, v.284, n.2, p.214-22, 2001. DOI: 10.1006/viro.2000.0916.

JARAMILLO-CASTRO, G. et al. Rabia en el Ecuador: uma zoonosis latente. *Revista del Centro de Investigacion en Enfermedades Zoonosicas y Tropicales*, v.3, n.2, p.16, ene./dic. 1998. ID: lil-249774.

JARAMILLO-REYNA, E. et al. First report of *Conepatus mesolecus* and *Mephitis macroura* as rabies virus reservoirs in Nuevo León state, Mexico. In: RABIES IN THE AMERICAS, 28., 2017, Calgary, Alberta, Canada. *Abstracts*. p.65. Disponível em: http://www.ritaconference.org/documentos/Compendium_of_Abstracts_RITA2017.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

JENSON, A. B. et al. Rabies virus neuronotis. *Journal of Virology*, v.3, n.2, p.265-9, Feb. 1969. DOI: 10.1128/JVI.3.2.265-269.1969.

JONES, G.; TEELING, E. C. The evolution of echolocation in bats. *Trends in Ecology and Evolution*, v.21, n.3, p.149-56, Mar. 2006. DOI: 10.1016/j.tree.2006.01.001.

JOBIM, J. M. C. *Tese sobre a hydrophobia*. 1831. Tese (Doutorado em Medicina) – Academia Médico-Cirúrgica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1831. Disponível em: https://bdor.sibi.ufrj.br/bitstream/doc/527/1/597572.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

JULIEN, P. La rage à travers les siècles: Jean Théodoridès, Histoire de la rage. Cave canem. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 74e année, n.270, 1986. p.244-7. Disponível em: https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1986_num_74_270_3323_t1_0244_0000_2. Acesso em: 03 set. 2022.

JUSTAMAND, M.; DE QUEIROZ, A. N.; DE OLIVEIRA, G. F. As representações rupestres de biomorfos no Parque Nacional Serra da Capivara – PI: um estudo de caso. *Revista Nordestina de História Do Brasil*, Cachoeira, v.2, n.4, p.104-21, jan./jun. 2021. DOI: 10.17648/2596-0334-v2i4-1360.

KABAT, E. A.; WOLF, A.; BEZER, A. E. The rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in Rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants. *Journal of Experimental Medicine*, v.85, n.1, p.117-30, Jan. 1947. DOI: 10.1084/jem.85.1.117.

KAPLAN, C. Rabies: a worldwide disease. In: BACON, P.J. *Population Dynamics of Rabies in Wildilife*. London: Academic Press Inc., 1985. 358p.

KAPLAN, M. M. et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bulletin of the World Health Organization*, v.26, n.6, p.765-75, 1962. PMID: 14453773.

KAPLAN, M. M.; PACCAUD, M. F. Effectiveness of locally inoculated antirabies serum and gamma-globulin in rabies infection of mice. *Bulletin of the World Health Organization*, v.28, n.4, p. 495-7, 1963. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554737/pdf/bullwho00303-0101.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

KATAOKA, A. P. A. G. et al. Unique rabies virus variant and genetic lineage in insectivorous bats *Histiotus velatus,* Brasil. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v.10, n.2/3, p.50, 2012.

KENT, J. R.; FINEGOLD, S. M. Human rabies transmitted by the bite of a bat: with comments on the duck-embryo vaccine. *New England Journal of Medicine*, v.263, n.21, p.1058-65, Nov. 1960. DOI: 10.1056/NEJM196011242632106.

KIENY, M. P. et al. Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature*, v.312, n. 8, p.163-6, Nov. 1984. DOI: 10.1038/312163a0.

KING, A. A.; HAAGSMA, J.; KAPPELER, A. Lyssavirus infections in European bats. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspectives of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.221-41.

KISSLING, R. E. The FAT in rabies In: BAER, G. M. (Ed.). *The natural history of rabies,* v. 1. New York: Academic Press, 1975. p.401-16.

KISSI, B.; TORDO, N.; BOURHY H. Genetic polymorphism in the rabies virus nucleoprotein gene. *Virology*, v.209, n.2, p.526-37, 1995. DOI: 10.1006/viro.1995.1285.

KOBAYASHI, Y. et al. Genetic diversity of bat rabies viruses in Brazil. *Archives of Virology,* v.152, n.11, p.1995-2004, 2007. DOI: 10.1007/s00705-007-1033-y.

KOBAYASHI, Y. et al. Molecular epidemiological analysis of bat rabies viruses in Brazil. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.67, n.7, p.647-52, 2005. DOI: 10.1292/jvms.67.647.

KONDO, A.; TAKASHIMA, Y.; SUZUKI, M. Inactivated rabies vaccine of chick embryo cell culture origin. In: *Symposia series in immunobiological standardization,* v.21, p.182-9. 1974.

KOPROWSKI, H.; COX, H.R. Studies on chick embryo adapted rabies virus; culture characteristics and pathogenicity. *Journal of Immunology,* v.60, n.4, p.533-54, Dec. 1948. PMID: 18106204.

KRAUEL, J. J. et al. Brazilian free-tailed bats (*Tadarida brasiliensis*) adjust foraging behaviour in response to migratory moths. *Canadian Journal of Zoology*, v.96, n.6, p.513-20, 2018. DOI: 10.1139/cjz-2017-0284.

KRÄTZSCHMAR, J. et al. The plasminogen activator family from the salivary gland of the vampire bat *Desmodus rotundus*: cloning and expression. *Gene*, v.105, n.2, p.229-37, 1991. DOI: 10.1016/0378-1119(91)90155-5.

KUNZ, T. H. et al. Ecosystem services provided by bats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v.1223, n.1, p.1-38, 2011. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06004.x.

LA CONDAMINE, C. M. DE, *Viagem na América Meridional descendo o rio das Amazonas* (1743). Brasília: Senado Federal, 2000. 204p. (Coleção: O Brasil Visto por Estrangeiros). Disponível em: http://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/1045. Acesso em: 4 ago. 2023.

LACERDA, L. M. et al. Avaliação da ocorrência de raiva canina no estado do Maranhão no período de 2010 a 2018. *ARS Veterinaria*, Jaboticabal, v.36, n.3, p.174-80, 2020. DOI: 10.15361/2175-0106.2020v36n3p174-180.

LAFAY, F. et al. Vaccination against rabies: construction and characterization of SAG2, a double avirulent derivative of SADBern. *Vaccine*, v.12, n.4, p.317-20, 1994. DOI: 10.1016/0264-410x(94)90095-7.

LAFAY, F. et al. Spread of the CVS strain of rabies virus and of the avirulent mutant AvO1 along the olfactory pathways of the mouse after intranasal inoculation. *Virology*, v.183, n.1, p.320-30, 1991. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90145-2.

LE BLOIS, H. et al. Oral immunization of foxes with avirulent rabies virus mutants. *Veterinary Microbiology*, v.23, n.1-4, p.259–66, 1990. DOI: 10.1016/0378-1135(90)90156-p.

LEAL, E. Desprimorosa frequência com que se faz entre nós a raiva notada. *O Brazil-Médico*, v.10-11, p.76-8, 1948. Disponível em: http://docvirt.com/docreader.net/DocReader.aspx?bib=FiocruzBrazilMedico&pagfis=33518. Acesso em: 4 ago. 2023.

LEDESMA, L. A. *Casos de raiva humana notificados no Brasil entre 2001 e 2018:* da epidemiologia ao protocolo terapêutico. 2020. 97f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/43961/leandro_ledesma_ioc_mest_2020.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 4 ago. 2023.

LEE, D. N.; PAPEŞ, M.; VAN DEN BUSSCHE, R. A. Present and potential future distribution of common vampire bats in the Americas and the associated risk to cattle. *PLoS One*, v.7, n.8, Aug. 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0042466.

LEÓN, B. et al. Rabies in Costa Rica – Next steps towards controlling bat-borne rabies after its elimination in dogs. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v.94, n.2, p.311-29, June 2021. PMID: 34211351.

LÉRY, J. *Viagem a Terra do Brasil* (1576). Tradução e notas de: MILLIET, S.; GAFFÁREL, P.; AYROSA, P. São Paulo: Conselho Nacional da Reserva da Biosfera da Mata Atlântica, 1998. Disponível em: http://www.rbma.org.br/rbma/pdf/Caderno_10.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

LEWIS, J. C. Use of poison bait to control rabies in Tennessee wildlife. *Public Health Reports*, v.83, n.1, p.69-74, Jan. 1968. DOI: 10.2307/4593224.

LI, X. et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v.96, n.18, 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000006667.

LINHART, S. B.; FLORES-CRESPO, R.; MITCHELL, G. C. Control de murcielagos vampiros por medio de un anticoagulante. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.73, n.2, p.100-9,1972. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/12176. Acesso em: 4 ago. 2023.

LONDOÑO, F. T. No princípio da história, era um jogo de bola: jogo, poder e religião entre os maias. *Rever*, v.15, n.1, p.111-125, jan.-jun. 2015. Disponível em: https://revistas.pucsp.br/index.php/rever/article/view/23590/16918. Acesso em: 2 out. 2023.

LOPES, G. Escultura antiga prova que o Batman foi inspirado no deus maia Camazotz? *R7 Grupo Record,* e-Farsas, lendas urbanas, 24 maio 2019. Disponível em: https://www.e-farsas.com/escultura-antiga-prova-que-o-batman-foi-inspirado-no-deus-maia-camazotz.html. Acesso em: 4 ago. 2023.

LOPEZ R., A. et al. Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. *The Lancet*, v.339, n.8790, p.408-11, Feb. 1992. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90088-k.

LU, X. -X.; ZHU, W. -Y.; WU, G. -Z. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. *Infectious Diseases of Poverty*, v.7, n.1, 2018. DOI: 10.1186/s40249-018-0467-7.

LUZ, C. R. *Estudo cronológico sobre a raiva em Minas Gerais no período de 1976 a 1986*. 1988. 122f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1988. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8PGHNS/1/disserta__o_de_mestrado_de_clomar_ribeiro_da_luz_parte_1.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MacINNES, C. D. et al. Elimination of rabies from red foxes in Eastern Ontario. *Journal of Wildlife Diseases*, v.37, n.1, p.119-32, Jan. 2001. DOI: 10.7589/0090-3558-37.1.119.

MÄHL, P. et al. Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review. *Veterinary Research*, v.45, n.1, p.77, 2014. DOI: 10.1186/s13567-014-0077-8.

MAINE, J. J.; BOYLES, J. G. Bats initiate vital agroecological interactions in corn. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.112, n.40, p.12438-43, 2015. DOI: 10.1073/pnas.1505413112.

MAIRINQUE-ROCHA, S. *Raiva silvestre: o perfil epidemiológico no Brasil (2002 a 2012)*. 2014. 35f. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) – Faculdade de Agronomia e Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/18365/3/2014_SileneManriqueRocha.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MAKI, J. et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): a global review. *Veterinary Research*, v.48, n.1, p.57, 2017. DOI: 10.1186/s13567-017-0459-9.

MALAGA-ALBA, A. El vampiro portador de la rabia. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.37, n.1, p-53-65, jul. 1954. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/12072 Acesso em: 4 ago. 2023.

MANTOVANI, A; MARABELLI, R. Dog rabies, past and present, in the mediterranean. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *A Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin.* Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.215-20.

MARCÍLIO, M. L. Mortalidade e morbidade na cidade do Rio de Janeiro imperial. Revista de História, Universidade de São Paulo, n.127-128, p.53-68, 1993. DOI: 10.11606/issn.2316-9141.v0i127-128p53-68.

MARK, J. J. Dogs in the ancient world. *World History Enciclopedia*, 2019. Disponível em: https://www.worldhistory.org/article/184/dogs-in-the-ancient-world/. Acesso em: 4 ago. 2023.

MARKUS, H. L.; JOBIM, G. O.; JOBIM, G. B. Cura espontânea de raiva em um cão experimentalmente infectado. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.67, n.2, p.101-7, ago. 1969. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/12701. Acesso em: 4 ago. 2023.

MARKUS, H. L.; JOBIM, G. O.; MOURA, M. C. L. Vacina anti-rábica tipo "Fuenzalida" modificada (cinco anos de produção e observações). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.13, n.2, p.114-20, mar./abr. 1971. Disponível em: https://www.imt.usp.br/wp-content/uploads/revista/vol13/114-120.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MARQUES, E. Estado actual dos nossos conhecimentos sobre a etiologia da raiva. *O Brazil-Médico*, ano XXIV, n.04, p.31-4, 1910. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/media.details.php?mediaID=168. Acesso em: 4 ago. 2023.

MARTINI, M.; CAVARRA, B.; BRAGAZZI, N. L. Anti-rabies vaccination between the 18th and 19th centuries and its pioneer Eusebio Giacinto Valli (1755-1816). *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, v.60, n.1, p.E68-E70, Mar. 2019. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1204.

MARTINS, F. M.; HUBBE, M. Craniometric diversity of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*) in Central and South America, *Journal of Mammalogy*, v.93, n.2, p.579-88, Apr. 2012. DOI: 10.1644/11-MAMM-A-170.1.

MARTINS, R. A. et al. *Contágio: história da prevenção das doenças transmissíveis*. São Paulo: Moderna. 1997. Disponível em: https://www.ghtc.usp.br/Contagio/index.html. Acesso em: 4 ago.2023.

MARTORELLI, L. F. A. *Diagnóstico laboratorial e diversidade genética do vírus rábico isolado no estado de São Paulo, 1989 a 2000*. 2004. Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

MARX, M. B.; SWINK, R. N. Jr. The Virginia predator rabies control program, 1961-1962. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* v.143, n.2, p.170-7, 1963.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria da Saúde. *Boletim epidemiológico Raiva*, 2020. Disponível em: https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/09/Boletim_Epidemiologico_Raiva.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MATTER, H. et al. Rabies in North Africa and Malta. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *A Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.185-200.

MATTER, H. C. et al. Test of three bait types for oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.52, n.6, p.489-95, June 1995. DOI: 10.4269/ajtmh.1995.52.489.

McCARTHY, T. J. Human depredation by vampire bats (*Desmodus rotundus*) following a hog cholera campaign. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.40, n.3, p.320-2, Mar. 1989. DOI: 10.4269/ajtmh.1989.40.320.

McCRACKEN, G. F. et al. Bats track and exploit changes in insect pest populations. *PLoS ONE*, v.7, n.8, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0043839.

McLEAN, R. G. Raccon rabies. In: BAER, G. M. *The Natural History of Rabies*. New York: Academic Press, 1975. p. 53-77. DOI: 10.1016/C2012-0-01433-0.

MEDCALF, R. L. Desmoteplase: discovery, insights and opportunities for ischaemic stroke. *British Journal of Pharmacology*, v.165, n.1, p.75-89, 2012. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01514.x.

MEGID, J. et al. Serological surveillance of rabies in free-range and captive common vampire bats *Desmodus rotundus*. *Frontiers in Veterinary Science,* v.8, Sept. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.681423.

MELLO, A. A. S. *Estudo histórico da família linguística tupi-guarani*: aspectos fonológicos e lexicais. 285f. Santa Catarina, 2000. Tese (Doutorado em Linguística) – Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: http://etnolinguistica.wdfiles.com/local--files/tese%3Amello-2000/mello_2000_tupi_guarani.pdf". Acesso em: 3 abr. 2023.

MELLO, M. A. Instituto de Pesquisas Biológicas: memória institucional e trabalho de pesquisa histórica. *Boletim de Saúde*, v.15, n.1, p.121-7, 2001. Disponível em: http://

www.boletimdasaude.rs.gov.br/conteudo/1156/instituto-de-pesquisas-biologicas:-memoria-institucional-e-trabalho-de-pesquisa-historica. Acesso em: 4 ago. 2023.

MENEZES, R. E. R. *Epidemiologia da raiva silvestre no estado do Rio Grande do Norte*. 2018. 47f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufersa.edu.br/bitstream/prefix/3160/2/RamonERM_MONO.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MENOZZI, B. D. et al. Antigenic and genotypic characterization of rabies virus isolated from bats (Mammalia: Chiroptera) from municipalities in São Paulo State, Southeastern Brazil. *Archives of Virology*, v.162, n.5, p.1201-09, Jan. 2017. DOI: 10.1007/s00705-017-3220-9.

MESLIN F.-X.; KAPLAN, M. M. An overview of laboratory techniques in the diagnosis and prevention of rabies and in rabies research. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.). *Laboratory Techniques in Rabies.* 4th ed. Geneva: World Health Organization. WHO Monograph Series, n.23, 1996a. p.9-27. https://apps.who.int/iris/handle/10665/38286. Acesso em: 4 ago. 2023.

MESLIN F.-X.; KAPLAN, M. M. General considerations in the production and use of brain-tissue and purified chicken-embryo rabies vaccines for human use. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.). *Laboratory Techniques in Rabies.* 4th ed. Geneva: World Health Organization. WHO Monograph Series, n.23, 1996b. p.223-30. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/38286. Acesso em: 4 ago. 2023.

MESSENGER, S. L.; RUPPRECHT, C. E.; SMITH, J.S. Bats, emerging virus infections and rabies paradigma. In: KUNZ, T. H.; FENTON, M. B. *Bat ecology.* Chicago: The University of Chicago Press, 2003. 779p.

MÉTRAUX, A. *A religião dos Tupinambás e suas relações com as demais tribos Tupi-Guaranis* (1928). Tradução e notas de: Estevão Pinto. Companhia Editora Nacional. Coleção Brasiliana, série 5, v.267, 1950. Disponível em: http://bdor.sibi.ufrj.br/handle/doc/40. Acesso em: 4 ago. 2023.

MISTRY, S.; MORENO-VALDEZ, A. Climate change and bats: vampire bats offer clues to the future. *Bats Magazine*, v.26, p.8-11, 2008.

MITCHELL, G. C.; BURNS, R. J. *Combate quimico de los murciélagos vampiros*. 2nd ed. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1973. 40 p.

MONTAGNON, B. J.; FOURNIER, P.; VINCENT-FALQUET, J. C. Un nouveau vaccin antirabique à usage humain: rapport préliminaire. In: KUWERT E.; MÉRIEUX, C.; KOPROWSKI, H.; BÖGEL, K. (Eds.). *Rabies in the tropics*. Berlin: Spring, 1985. p.138-43. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-642-70060-6_19. Acesso em: 4 ago. 2023.

MORATO, F.; IKUTA, C. Y.; ITO, F. H. Raiva: uma doença antiga, mas ainda atual. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, São Paulo. Conselho Regional de Medicina Veterinária, v.9, n.3, p.20-9, 2011. DOI: 10.36440/recmvz.v9i3.173.

MORENO, J. A.; BAER, G. M. Experimental rabies in the vampire bat. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,* v.29, n.2, p.254-9, 1980. DOI: 10.4269/ajtmh.1980.29.254.

MORGAN, G. S.; LINARES, O. J.; RAY, C. E. New species of fossil vampire bats (Mammalia: Chiroptera: Desmodontidae) from Florida and Venezuela. *Proceedings of the Biological Society of Washington*, v.101, n.4, p.912-28, 1988. Disponível em: https://www.biodiversitylibrary.org/part/46460. Acesso em: 4 ago. 2023.

MORIKAWA, V. M. et al. Cat infected by a variant of bat rabies virus in a 29-year disease-free urban area of southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.45, n.2, p.255-6, mar./abr. 2012. DOI: 10.1590/S0037-86822012000200022.

MORIMOTO, K. et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.93, n.11, p.5653-8, May 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.11.5653.

MORTERS, M. K. et al. Evidence based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *Journal of Animal Ecology*, v.82, n.1, p.6-14, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2656.2012.02033.x.

MOSCA, P. R. F. *História das Instituições de Ensino*. Fundação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: https://www.sbhmhistoriadamedicina.com/copia-faculdade-de-medicina-de-itaj. Acesso em: 4 ago. 2023.

MOURÃO-FUCHES, R. M. *Validação de bioensaios para o estudo da imunogenicidade da vacina contra raiva*. 2010. 84f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-30092010-084910/publico/ReginaMariaMouraoFuches_Doutorado.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

MOURÃO-FUCHES, R. M. *Avaliação da imunogenicidade da vacina contra raiva em células VERO, desenvolvida no Instituto Butantan, segundo dois esquemas de imunização, em camundongos*. 2003. 55f. Dissertação (Mestrado) – Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2003.

MOUTINHO, F. F. B.; NASCIMENTO, E. R.; PAIXÃO, R. L. Raiva no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: análise das ações de vigilância e controle no âmbito municipal. *Ciência e saúde coletiva*, v.20, n.2, p.577-86, 2015. DOI: 10.1590/1413-81232015202.02352014.

MULLER, W.; COX, J.; MULLER, T. Rabies in Germany, Denmark and Austria. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.79-92.

MURPHY, F. A. et al. Experimental chronic rabies in the cat. *Laboratory Investigation*, v.43, n.3, p.231-41, Sept. 1980. PMID: 6995713.

MUTINELLI, F. et al. Rabies in Italy, Yugoslávia, Croatia, Bosnia, Slovenia, Macedonia, Albânia & Greece. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.93-118.

NADIN-DAVIS, S. A. Polymerase chain reaction protocols for rabies virus discrimination. *Journal of Virological Methods*, v.75, n.1, p.1-8, 1998. DOI: 10.1016/S0166-0934(98)00106-2.

NADIN-DAVIS, S. A.; BINGHAM, J. Europe as a source of rabies for the rest of the world. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical*

Perspectives of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin. Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.259-80.

NASCIMENTO, A. A raiva e os cães nas vias públicas. *O Brazil-Médico*, ano 38, P.2, v.1, n.25, 1924. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=49&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

NERY, A. K. F. *Políticas Públicas de Saúde, Doenças e Medicamentos em Teresina durante as décadas de 1930 e 1940*. 2021. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2021.

NEUWEILER, G. *The Biology of Bats*. New York: Oxford University Press, 2000. 310p.

NEVES, A. R. O. *Campanha de Saneamento e Profilaxia Rural no Amazonas (1920-1923)*. 2008. 111f. Dissertação (Mestrado em História) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2008. Disponível em: http://livros01.livrosgratis.com.br/cp100558.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

NEVILLE, J. Rabies in the ancient world. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. eds. *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*, Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.1-13.

NIEUHOF, J. *Memorável Viagem Marítima e Terrestre ao Brasil*. 2.ed. Tradução de: Moacir N. Vasconcelos. São Paulo: Livraria Martins, 1682, 389p. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=vOguAAAAIAAJ&printsec=frontcover&dq=Nieuhof&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjOttTf59jXAhXCPpAKHbEPAn0Q6AEIFDAA#v=onepage&q=Nieuhof&f=false. Acesso em: 4 ago. 2023.

NIKOLIC, M.; JELESIC, Z. Isolation of rabies virus from insectivorous bats in Yugoslavia. A preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*, v.14, n.4, p.801-4, 1956. PMID: 13356149.

NILSSON, M. O problema do portador em raiva. *Bulletin of the World Health Organization*, v.67, n.3, 196-205, set. 1969. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/12694. Acesso em: 4 ago. 2023.

NIMUENDAJU (UNKEL, C.). *As lendas da criação e destruição do mundo como fundamentos da religião dos Apapocúva-Guarani*. São Paulo: Hucitec: Edusp, 1987. Disponível em: http://etnolinguistica.wdfiles.com/local--files/biblio%3Animuendaju-1987-apapocuva/Nimuendaju_1987_LendasApapocuvaGuarani.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

NOAH, D. L. et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Annals of Internal Medicine*, v.128, n.11, p.922-30, June 1998. DOI: 10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00012.

NOWAK, R. M. *Walker`s mammals of the world*. 6th ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 1999.

NUNES, H.; ROCHA, F. L.; CORDEIRO-ESTRELA; P. Bats in urban areas of Brasil: roosts, food resources and parasites in disturbed environments. *Urban Ecosystems*, v.20, n.4, p.953-69, Dec. 2016. DOI: 10.1007/s11252-016-0632-3.

NYBERG, M. et al. An epidemic of sylvatic rabies in Finland – descriptive epidemiology and results of oral vaccination. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.33, n.1, p.43-57, 1992. DOI: 10.1186/BF03546935.

O'NIELL, F. D. *A history of rabies*. Tuckaoe Veterinary Hospital, 2020. Disponível em: https://www.tuckahoevet.com/post/a-history-of-rabies. Acesso em: 4 ago. 2023.

O'SHEA, T. J. et al. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerging Infectious Diseases*, v.20, n.5, p.741-5, May 2014. DOI: 10.3201/eid2005.130539.

OLIVEIRA, C. E. Os Apinagé do Alto-Tocantins. *Boletim do Museu Nacional*, v.VI, n.2, p.61-110, 1930. Disponível em: http://etnolinguistica.wdfiles.com/local--files/biblio%3Aoliveira-1930-apinage/Oliveira_1930_OsApinage_OCR.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

OLIVEIRA, R. et al. Postmortem confirmation of human rabies source. *Emerging Infectious Diseases*, v.12, n.5, p.867-9, May 2006. DOI: 10.3201/eid1205.051425.

OLIVEIRA, R. N. et al. Rabies virus diversification in aerial and terrestrial mammals. *Genetics and Molecular Biology*, v.43, n.3, Apr./June 2020. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0370.

OLIVEIRA, R. N. et al. Rabies virus in insectivorous bats: Implications of the diversity of the nucleoprotein and glycoprotein genes for molecular epidemiology. *Virology*, v.405, n.2, p.352-60, 2010. DOI: 10.1016/j.virol.2010.05.030.

OLIVEIRA, R. S. et al. Virological and serological diagnosis of rabies in bats from an urban area in the Brazilian Amazon. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.57, n.6, p.497-503, Nov./Dec. 2015. DOI: h10.1590/S0036-46652015000600006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). OPAS comemora redução de novos casos de raiva nas Américas e pede esforço contínuo para alcançar a eliminação até 2022. 25 set. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/25-9-2020-opas-comemora-reducao-novos-casos-raiva-nas-americas-e-pede-esforco-continuo. Acesso em: 4 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Eliminación de la rabia humana transmitida por perros en América Latina:* análisis de la situación, año 2004. 2005. Disponível em: https://www3.paho.org/spanish/ad/dpc/vp/rabia-sit.htm. Acesso em: 4 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). *Expert consultation on the technical bases for recognition of rabies-free areas and animal quarantine requirements:* Final report. Santo Domingo: Dominican Republic, 1994. p.1-8.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). La rabia humana en las Américas, 1970-1979 *Boletín Epidemiológico*, v.3, n. 1, 1982.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). In: REDIPRA – 14ª Reunião dos Diretores de Programas Nacionais de Controle da Raiva na América Latina. *Plano de Ação para a eliminação da raiva humana transmitida por cães Lima*, Peru, 2013. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51382. Acesso em: 4 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). In: REDIPRA – 11ª Reunião dos Diretores de Programas Nacionais de Controle da Raiva na América Latina-Cuadro 10. *Población canina estimada, número y cobertura de perros observados, eliminados y vacunados por subregión y país*. América Latina, 2004 – 2005. Brasília, Brasil, p.52, 2006. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/50345. Acesso em: 4 ago. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICA DA SAÚDE-SISTEMA DE INFORMAÇÃO REGIONAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA (OPAS-SIRVERA/SIEP). Public Health Unit Regional information system for epidemiological

surveillance of rabies, 2021. Disponível em: https://sirvera.panaftosa.org.br/. Acesso em: 4 ago. 2023.

ORTIZ, G. R. Situación de la rabia urbana en Venezuela. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE RAIVA, 2003, São Paulo. *Resumos*. São Paulo: Instituto Pasteur, 2003. p.25-6.

PACHECO, C. A. C. *Distribuição espaço-temporal da raiva em quirópteros em Minas Gerais, Brasil, 1969 a 2003*. 2005. 48f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/BUDB-8BRHUL. Acesso em: 4 ago. 2023.

PÁEZ, A. et al. Molecular epidemiology of rabies in Colombia 1994-2005 based on partial nucleoprotein gene sequences. *Virus Res*earch, v.130, n.1-2, p.172-81, 2007. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.06.008.

PÁEZ, A. et al. Molecular epidemiology of rabies epizootics in Colombia: evidence for human and dog rabies associated with bats. *The Journal of General Virology*, v.84, n.4, p.795-802, 2003. DOI: 10.1099/vir.0.18899-0.

PAGET, J. et al. Relatorio da comissão ingleza, encarregada de dar parecer sobre o tratamento da raiva pelo methodo de M. Pasteur. *Gazeta Médica da Bahia*, Parte 2, ano XIX, n.7, p. 299-305, 1888. Disponível em: http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/496/483. Acesso em: 4 ago. 2023.

PAGET, J. et al. Relatorio da comissão ingleza, encarregada de dar parecer sobre o tratamento da raiva pelo methodo de M. Pasteur. *Gazeta Médica da Bahia*, Parte 1, ano XIX, n.3, p. 133-7, 1887. Disponível em: http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/492/479. Acesso em: 4 ago.2023.

PAGLIA, A. P. et al. Annotated Checklist of Brazilian Mammals. 2nd ed. *Occasional Papers in Conservation Biology*, v.6, p.1-76, 2012. Disponível em: https://www.conservation.org/docs/default-source/brasil/annotated_checklist_of_brazilian_mammals_2nd_edition.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

PAIVA, M. P. Um modelo de cidadão: Carlos da Costa Ribeiro (1885-1958). Revista do Instituto do Ceará. p.9-19, 2016. Disponível em: https://www.institutodoceara.org.br/revista/Rev-apresentacao/RevPorAno/2016/2016-1-ummodelodecidadao-carloscostaribeiro-1885-1958.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

PANACHÃO, M. R. I. et al. Adverse events with human rabies vacines in 1997, São Paulo State. In: RABIES IN THE AMERICAS, 10., 1999, San Diego, California, USA. *Abstracts.*

PANKHURST, R. The History and Traditional Treatment of Rabies in Ethiopia, *Medical History*, v.14, n.4, p.378–89, 1970. DOI: 10.1017/s0025727300015829.

PAPAVERO, N.; CHIQUIERI, A.; TEIXEIRA, D. M. As "Adnotationes" do jesuíta Johann Breuer sobre a história natural da missão de Ibiapaba, Ceará (1789). *Arquivos de Zoologia*, v.42, n.3, p.133-59, 2011. DOI: 10.11606/issn.2176-7793.v42i3p133-159.

PAPAVERO, N. et al. Os capítulos sobre animais dos "Dialogos Geograficos, Chronologicos, Politicos e Naturaes (1769) de Joseph Barboza de Sáa e a primeira monografia sobre a fauna de Mato Grosso. *Arquivos de Zoologia*, v.40, n 2, p.75154, 2009. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/azmz/article/download/12030/13807/14913. Acesso em: 4 ago. 2023.

PARA, M.; PASSOS, W., BEZERRA FILHO, B. Raiva de laboratório: acidente pós-vacinal ocorrido em Fortaleza, Ceará, Brasil, 1960. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.56, n.6, p.550-9, jun. 1964. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/14437/v56n6p550.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 4 ago. 2023.

PARANHOS, U. Estudo Geral da Raiva. *O Brazil-Médico*, v.22, n.23, p.1, jan-jun, p.224-226, 1908. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=33&page=1. Acesso em: 4 ago. 2023.

PAREDES, C. Informe Programa Nacional de Rabia. Ecuador: Ministerio de Salud Pública de Ecuador, 2010. Disponível em: http://186.42.188.158:8090/guias/RABIA.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

PASTEUR, L.; CHAMBERLAND, M. M.; ROUX, E. Nouvelle communication sur la rage. *Comptes Rendus C. R. T.*, v.98, p.457-63, jan./juin 1884a. Disponível em: http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre?O=NUMM-3054&I=1&M=tdm. Acesso em: 5 ago. 2023.

PASTEUR, L.; CHAMBERLAND, M. M.; ROUX, E. Sur la rage. *Comptes Rendus C. R. T.*, v.98, p.1229-31, jan./juin 1884b. Disponível em: http://visualiseur.bnf.fr/Visualiseur?Destination=Gallica&O=NUMM-3054. Acesso em: 5 ago. 2023.

PASTEUR, L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *Comptes Rendus C. R. T.*, v.101, p.765-72, oct. 1885. Disponível em: https://www.academie-sciences.fr/archivage_site/fondations/lp_pdf/CR1885_p765.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

PASTORET, P-P. et al. First field trial of fox vaccination against rabies using a vaccinia--rabies recombinant virus. *Veterinary Record*, v.123, n.19, p.481-3, Nov. 1988. DOI: 10.1136/vr.123.19.481.

PAWAN, J. L. The transmission of rabies in Trinidad by the vampire bat (*Desmodus rotundus murinus* Wagner, 1840). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v.30, n.1, p.101-30, 1936. DOI: 10.1080/00034983.1936.11684921.

PECK, F. B.; POWELL, H. M.; CULBERSTON, C. G. A new antirabies vaccine for human use; clinical and laboratory results using rabies vaccine made from embryonated duck eggs. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v.45, n.5, p.679-83, May 1955. PMID: 14368034.

PEDRAZA, R. R.; FLORES-CRESPO, R.; BERRUECOS, J. M. V. La influencia de los vampiros em la produccion láctea del ganado bovino. *Tecnica Pecuaria México*, v.33, p.53-8, jul./dic.1977. Disponível em: https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/download/2644/2208. Acesso em: 5 ago. 2023.

PEIXOTO, A. M. Evolução histórica da pecuária de corte no Brasil. In: PIRES, A.V. *Bovinocultura de Corte*, Piracicaba: FEALQ, 2010. v.1. p.3-10.

PEREIRA, W. G. Resumo do relatório apresentado à diretoria do Departamento Nacional de Saúde Pública, Serviço de Saneamento Rural para o ano de 1925. *A União*, Paraíba, 7 mar. 1926. Disponível em: https://auniao.pb.gov.br/servicos/copy_of_jornal-a-uniao/decada-de-1920/1926/marco/a-uniao-07-03-1926.pdf/view. Acesso em: 5 ago. 2023.

PISO, G. *De Indiae utriusque re naturali et medica libri quatuordecim*. Quorum contenta pagina sequens exhibet. 2. ed. Biblioteca Digital Real Jardin Botanica, 1658. Disponível em: https://bibdigital.rjb.csic.es/medias/e9/95/9b/bf/e9959bbf-0a25-4c20-b46e-c623449a19d4/files/PIS_Indiae_Utrius.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

PITTA, A. C. A. et al. *Céus astro-culturais:* o Homem-Velho, o Tatu, o Morcego e Primeiro Grande com Pegada do Coelho. Rio de Janeiro: Fiocruz – COC, 2021. (Coleção Culturas Estelares; v. 2). e-book. Disponível em: http://www.museudavida.fiocruz.br/images/Publicacoes_Educacao/PDFs/CulturasEstelares2021v. Acesso em: 5 ago. 2023.

PIVETTA, M. Arte Rupestre no semiárido. *Revista Pesquisa Fapesp*. Ed. 159, maio 2009. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/arte-rupestre-no-semiarido/. Acesso em: 5 ago. 2023.

PIVETTA, M. Pré-história ilustrada. *Revista Pesquisa Fapesp*. Ed. 105, nov. 2004. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/pre-historia-ilustrada/. Acesso em: 5 ago. 2023.

QING, T. et al. Analysis of the possible factors of human rabies epidemic in China in 2005. RABIES IN THE AMERICAS, 17., 2006, Brasília, Brasil. *Anais.* p.24.

QUEIROZ, L. H. et al. Rabies in southeast Brazil: a change in the epidemiological pattern. *Archives of Virology*, v.157, n.1, p.93-105, 2012. DOI: 10.1007/s00705-011-1146-1.

QUEIROZ, L. H. et al. Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do Estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.42, n.1, p.9-14, jan./fev. 2009. DOI: 10.1590/S0037-86822009000100003.

QUEIROZ DA SILVA, Luzia Helena. *Produção de anticorpos e determinação da resistência adquirida à raiva canina*. 1999. 98 f. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

QUEIROZ LIMA, E. A transmissão da raiva dos herbívoros pelos morcegos hematófagos da família Desmodontidae. *Revista do Departamento Nacional de Produção Animal*, v.1-4, p.165-73, 1934.

QUEIROZ LIMA, E.; SALLES, A. A transmissão da raiva bovina pelo morcego hematófago *Desmodus rotundus*. *Jornal do comércio*, Rio de Janeiro, 10 de setembro de 1933.

RAMOS, J. E. M. Índios do Brasil. *Sua* Pesquisa.com, 2021. Disponível em: https://www.suapesquisa.com/indios. Acesso em: 5 ago. 2023.

RANDOLPH, V. Ozark Superstitions. *The Journal of American Folklore,* v.46, n.179, p.1–12, Jan./Mar. 1933. DOI: 10.2307/535847.

RATTO, F. et al. Global importance of vertebrate pollinators for plant reproductive success: a meta-analysis. *Frontiers in Ecology and the Environment*, v.16, n.2, p.82-90, 2018. DOI: 10.1002/fee.1763.

REBOUÇAS, M. M. et al. O Instituto Biológico e seu acervo documental. *Cadernos de História da Ciência,* v.5, n.1, p.95-122, jan./jul. 2009. DOI: 10.47692/cadhistcienc.2009.v5.35762.

REICHMANN, M. L. A. B. Instituto Pasteur: trajetória histórica. *Cadernos de História da Ciência,* v.1, n.1, p.109-14, 2005. Disponível em: https://periodicos.saude.sp.gov.br/index.php/cadernos/issue/view/2253/284. Acesso em: 5 ago. 2023.

REICHMANN et al. *Orientação para projetos de Centro de Controle de Zoonoses*. 2. ed. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. 45p. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_02.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

REIS, N. R. et al. Sobre os morcegos brasileiros. In: REIS, N. R.; PERACCHI, A. L, PEDRO, W. A.; LIMA, I. P. (Eds.). *Morcegos do Brasil*. Londrina, 2007. p.17-25. Disponível em: http://www.uel.br/pos/biologicas/pages/arquivos/pdf/Morcegos_do_Brasil.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

REZENDE, J. M. Varíola: uma doença extinta. In: REZENDE, J. M. *À sombra do plátano*: crônicas de história da medicina. São Paulo: Editora Unifesp, 2009. p.227-230,

RIBEIRO, G. C. *Avaliação morfológica, taxonômica e cronológica dos mamíferos fósseis da Formação Tremembé (Bacia de Taubaté), Estado de São Paulo Brasil.* 2010. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41133/tde-15022011-104125/publico/gcoutoribeiro.pdf. Acesso em: 3 ago. 2023.

RIBEIRO, M. A. R. Empresas Farmacêuticas na Industrialização Brasileira. *America Latina em la Historia Economica*, México, n.30, p.159-89, 2008. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/pdf/alhe/n30/n30a5.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

RIBEIRO, M. A. R. Lições para a história das ciências no Brasil: Instituto Pasteur de São Paulo. *História, Ciências, Saúde,* Manguinhos, v.3, n.3, p.467-84, nov. 1996/fev. 1997. DOI: 10.1590/S0104-59701996000300005.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria da Saúde. Gerência de Doenças Transmitidas por Vetores de Zoonoses. Alerta Raiva Nº 001/2020. *Medidas de prevenção para raiva humana dirigidas à população do estado do Rio de Janeiro.* 2020. Disponível em: http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=D2Zql3xc1S8%3D. Acesso em: 5 ago. 2023.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria da Saúde. *Vigilância em Saúde realiza bloqueio vacinal contra raiva em Rolador*. 2021. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/vigilancia-em-saude-realiza-bloqueio-vacinal-contra-raiva-em-rolador#:~:text=Para%20evitar%20a%20prolifera%C3%A7%C3%A3o%20do,%C3%A1rea%20onde%20o%20felino%20reside. Publicação: 12/01/2021. Acesso em: 5 ago. 2023.

ROBERTSON, K. et al. Rabies-related knowledge and practices among persons at risk of bat exposures in Thailand. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.5, n.6, June 2011. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001054.

ROCHA, F. Planejamento da vigilância da raiva dos herbívoros. In: SEMINÁRIO SOBRE AVALIAÇÃO PLANEJAMENTO DA VIGILÂNCIA DA RAIVA. Brasília: Academia Finatec, 2021. (184 min). Disponível em: https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=4zhSbGMAsaw&ab_channel=AcademiaFinatec. Acesso em: 21 abr. 2021.

ROCHA, F.; DIAS, R. A. The common vampire bat *Desmodus rotundus* (Chiroptera: Phyllostomidae) and the transmission of the rabies virus to livestock: a contact network approach and recommendations for surveillance and control. *Preventive Veterinary Medicine*, v.174, p.104809, 2019. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2019.104809.

ROCHA, G. S. et al. Rabies diagnosis in São Paulo state (Brazil): the importance of surveillance actions. In: RABIES IN THE AMERICAS, 32., 2021, Brasil. *Proceedings* PT51. Disponível em: http://www.monferrer.com.br/Eventus/2021/RITA/RITA.html#p=129. Acesso em: 5 ago. 2023.

RODRIGUES, L. L.; ROEHE, P. M.; KURATH, H. B. G. Rhabidoviridae. In: FLORES, E. *Virologia Veterinária*, Porto Alegre: UFSM, 2007. p.689-719.

RODRIGUES, R. C. A. et al. De CCZ a UVZ: mudança de paradigma no controle de zoonoses (From CCZ to UVZ: paradigm shift in the control of zoonoses). *Boletim Epidemiológico Paulista*, v.14, n.162, p.33-41, 2017. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2017/ses-36292/ses-36292-6497.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

RODRIGUES, Y. J. L.; TAMAYO, J. G. Pathogeny of the Experimental Infection with the Rabies Virus in Hematophagous Bat (*Desmodus rotundus*). *Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias*, v.41, n.1-3, p.71-2, 2000.

ROLIM, B. N. *Diagnóstico da raiva: técnica de coleta de medula cervical e implantação da metodologia no estado do Ceará, Brasil*. 2011. 145f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2011. Disponível em: https://siduece.uece.br/siduece/trabalhoAcademicoPublico.jsf?id=69334. Acesso em: 5 ago. 2023.

ROMERO-ALMARAZ, M. L.; AGUILAR-SETIEN, A.; SANCHEZ-HERNANDEZ, C. *Murciélagos benéficos Y vampiros: características, importância, rabia, control y conservación*. AGT Editor, S.A. México, 2006. 213p.

ROSATTE, R. C. et al. Aerial distribution of Onrab® baits as a tactic to control rabies in raccoons and striped skunks in Ontario, Canada. *Journal of Wildlife Diseases*, v.45, n.2, p.363-74, Apr. 2009. DOI: 10.7589/0090-3558-45.2.363.

ROSSET, R. Pasteur et la Rage. Le rôle des vétérinaires: P.V. Galtier et J.A. Bourrel en particulier. *Bulletin de l'Academie Veterinaire de France*, v.58, p.425-47, 1985. Disponível em: https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_1985_num_138_4_8545. Acesso em: 5 ago. 2023.

RUPPRECHT, C. E. et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. *New England Journal of Medicine*, v.345, n.8, p.582-6, Aug. 2001. DOI: 10.1056/NEJMoa010560.

RUPPRECHT, C. E. et al. Recombinant rabies vaccines: efficacy assessment in free-ranging animals. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v.60, n.4, p.463-8, Dec. 1993. PMID: 7777337.

RUPPRECHT, C. E. et al. Oral immunization and protection of raccoons (*Procyon lotor*) with a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v.83, n.20, p.7947-50, Oct. 1986. DOI: 10.1073/pnas.83.20.7947.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; KOPROWSKI, H. General considerations in the use of recombinant rabies vaccines for oral immunization of wildlife. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.). *Laboratory techniques in rabies*. 4th ed. Geneva: World Health Organization, (WHO) Monograph Series, n.23, 1996. p.341-6. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/38286. Acesso em: 5 ago. 2023.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; SLATE, D. Control and prevention of rabies in animals: paradigm shifts. *Developmental Biology*, Basel, v.125, p.103-11, 2006. PMID: 16878466.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; SLATE, D. Oral vaccination of wildlife against rabies: opportunities and challenges in prevention and control. *Developmental Biology*, Basel, v.119, p.173-84, 2004. PMID: 15742629.

RUPPRECHT, C. E; KIENY, M. P. Development of a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine. In: CAMPBELL, J. B.; CHARLTON, K. M. (Eds.). *Rabies*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1988.

RUSCHI, A. Morcegos do Estado do Espírito Santo; família Emballonuridae. Chave analítica para os gêneros, espécies e subespécies representadas no E. E. Santo. *Boletim do Museu de Biologia Prof Mello Leitão, Ser Zool*, v.10, 20 set. 1952. Disponível em: http://boletim.sambio.org.br/pdf/zo_010.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

RUSCHI, A. Morcegos do Espírito Santo. Introdução e considerações gerais. *Boletim do Museu de Biologia Prof Mello Leitão, Ser Zool*, v.1, 16 fev. 1951. Disponível em: http://boletim.sambio.org.br/pdf/zo_001.pdf. Acesso em: 5 ago. 2023.

RYDELL, J.; RACEY, P. Street lamps and the feeding ecology of insectivorous bats. *Symposia of the Zoological Society of London*, v.67, p. 291-307, 1995.

SACRAMENTO, D.; BOURHY, H.; TORDO, N. PCR technique as an alternative method for diagnosis and molecular epidemiology of rabies virus. *Molecular Cell Probes*, v.5, n.3, p.229-40, 1991. DOI: 10.1016/0890-8508(91)90045-l.

SAEED, B.; AL-MOUSAWI, M. Rabies acquired through kidney transplantation in a child: a case report. *Experimental and Clinical Transplantation*, v.15, n.3, p.355-7, June 2017. DOI: 10.6002/ect.2017.0046.

SALES, T. C. *Medicina, associativismo e repressão. O Centro Médico Cearense e a formação do campo profissional em Fortaleza (1928-1938)*. 2020. 150f. Dissertação (Mestrado em História Social) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/3354. Acesso em: 7 ago. 2023.

SALVADOR, V. (Frei Vicente do Salvador). *História do Brasil:1500-1627*. 7. ed. Belo Horizonte: Itatiaia, 1982. 437p. (Coleção Reconquista do Brasil. Nova Serie, 49).

SANDERSON, M. et al. Evaluation of an auditory model for echo delay accuracy in wideband biosonar. *Journal of the Acoustical Society of America*, v.114, n.3, p.1648-59, Sept. 2003. DOI: 10.1121/1.1598195.

SANTANA, A. P. L. et al. Population of hematophagous bats in the Andradina region, São Paulo: roost and control characterization. *Acta Veterinaria Brasilica,* v.12, n.2, p.62-70. 2018. DOI: 10.21708/avb.2018.12.2.7532.

SÃO PAULO (Município). *Raiva Humana*. 2023. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agravos/index.php?p=254530. Acesso em: 7 ago. 2023.

SÃO PAULO (Município). *Boletim do Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo*. 2019. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/boletim_zoonozes-janeiro_2019.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SÃO PAULO (Município). *Manual de Manejo e Controle de Morcegos Urbanos*. 2017. 25p. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/manual_do_morcego_versao2_baixa_1494962994.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SÃO PAULO (Município). Boletim do Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo. *Vacinação contra raiva*. Bol. Inf. Contr. Zoon. Urbanas. 16(1/2), 1993.

SATO, G. et al. Molecular epidemiology of rabies from Maranhão and surrounding states in the northeastern region of Brazil. *Archives of Virology*, v.151, n.11, p.2243-51, 2006. DOI: 10.1007/s00705-006-0770-7.

SATO, G. et al. Genetic and phylogenetic analysis of glycoprotein of rabies virus isolated from several species in Brazil. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.66, n.7, p.747-53, 2004. DOI: 10.1292/jvms.66.747.

SAVONA-VENTURA, C. *Contemporary Medicine in Malta [1798-1979]*. Editora Lulu.com, 2016. 614 p.

SCAVRONI, J.; PALEARI, L. M.; UIEDA, W. Morcegos: realidade e fantasia na concepção de crianças de área rural e urbana de Botucatu, SP. *Simbio-Logias*, Botucatu, v.1, n.2, nov. 2008. Disponível em: https://www.ibb.unesp.br/Home/ensino/departamentos/educacao/morcegos_realidade_fantais_concepcao_criancas.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SCHLEINER, W. *Medical Ethics in the Renaissance*. Georgetown: University Press, 1995. 230p.

SCHMIDT, R. C.; SIKES, R. K. Immunization of foxes with inactivated-virus rabies vaccine. *American Journal of Veterinary Research*, v.29, n.9, p.1843-7, Sept. 1968. PMID: 5673517.

SCHNEIDER, M. C. et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? *Revista Panamericana de Salud Publica*, v.25, n.3, p.260-9, Mar. 2009. DOI: 10.1590/s1020-49892009000300010.

SCHNEIDER, M. C. et al. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. *Revista de Saúde Pública*, v.30, n.2, p.196-203, 1996. DOI: 10.1590/s0034-89101996000200012.

SCHNEIDER, M. C.; SANTOS-BURGOA, C. Tratamento contra a raiva humana: um pouco de sua história. *Revista de Saúde Pública*, v.28, n.6, p.454-63, 1994. DOI: 10.1590/s0034-89101994000600010.

SCHUMACHER, C. L. et al. SAG-2 oral rabies vaccine. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, v.60, p.459-62, Dec. 1993. PMID: 7777336.

SCHUMACHER, C. L. et al. Use of mouse anti-rabies monoclonal antibodies in postexposure treatment of rabies. *Journal of Clinical Investigation*, v.84, n.3, p.971-5, Sept. 1989. DOI: 10.1172/JCI114260.

SCHWEICKARDT, J. C. *Ciência, nação e região: as doenças tropicais e o saneamento no estado do Amazonas (1890-1930)*. 2009. 428f. Tese (Doutorado História das Ciências) – Fundação Oswaldo Cruz, Casa Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: https://ppghcs.coc.fiocruz.br/images/teses/tesejuliochweickardt.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SERRANO, H. et al. Vampire bat reproductive control by a naturally occurring phytooestrogen. *Reproduction, Fertility and Development*, v.19, n.3, p.470-2, 2007. DOI: 10.1071/RD06100.

SÉTIEN, A. A. et al. Experimental rabies infection and oral vaccination in vampire bats (*Desmodus rotundus*). *Vaccine*, v.16, n.11-12, p.1122-6, 1998. DOI: 10.1016/s0264-410x(98)80108-4.

SHOJI, Y. et al. Genetic characterization of rabies viruses isolated from frugivorous bat (*Artibeus* spp.) in Brazil. *Journal of Veterinary Medical Science*, v.66, n.10, p.1271-3, 2004. DOI: 10.1292/jvms.66.1271.

SHWIFF, S.; HAMPSON, K.; ANDERSON, A. Potential economic benefits of eliminating canine rabies. *Antiviral Research*, v.98, n.2, p.352-6, 2013. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.03.004.

SI, H. et al. Rabies trend in China (1990-2007) and post-exposure prophylaxis in the Guangdong province. *BMC Infectious Diseases*, v.8, n.1, 2008. DOI: 10.1186/1471-2334-8-113.

SIKES, R. K. Pathogenesis of rabies in wildlife. I Comparative effect of varying doses of rabies virus inoculated into foxes and skunks. *American Journal of Veterinary Research*, v.23, p.1041-7, Sept. 1962. PMID: 13912773.

SIKES, R. K. et al. Rabies vaccines: duration of immunity study in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.159, n.11, p.1491-9, Dec. 1971. PMID: 5153870.

SILVA, C. M. *Morcegos e o ensino de Ciências: Uma avaliação em livros didáticos de 6° e 7° anos e a percepção de professores*. 2018. 62f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/28948. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, E. A.; PARANHOS, N. T.; MENDES, M. C. N. C. Coverage of rabies vaccination campaign in dogs and cats, according to social exclusion areas of São Paulo, 2010. In: INTERNATIONAL MEETING ON RABIES IN THE AMÉRICAS, 21., 2010, Jalisco, México. *Anais*.

SILVA, J. A. et al. Uso da terra como determinante da distribuição da raiva bovina em Minas Gerais, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.53, n.3, p.273-83, jun. 2001. DOI: 10.1590/S0102-09352001000300002.

SILVA, J. P. *Viagem ao Brasil de Alexandre Rodrigues Ferreira*. São Gonçalo, Rio de Janeiro: UERJ – SOLETRAS, ano VI, n.11, p.131-43, 2006.

SILVA, L. J. O controle das endemias no Brasil e sua história. *Ciência e Cultura*, v.55, n.1, p. 44-7, jan./mar. 2003. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v55n1/14855.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, L. P. *Desequilíbrio ecológico e a raiva dos herbívoros no município de Luís Alves*. 2000. 24f. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em Sanidade Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do estado de Santa Catarina, Lages, 2000. Disponível em: https://studylibpt.com/doc/4572472/desequil%C3%ADbrio-ecol%C3%B3gico-e-a-raiva-dos-herb%C3%ADvoros-no. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, M. C.; BOAVENTURA, V. M.; FIORAVANTI, M. C. S. História do povoamento bovino no Brasil Central. *Revista da Universidade Federal de Goiás*, ano XIII, n.13, p.34-41, dez. 2012. Disponível em: https://revistas.ufg.br/revistaufg/article/view/48451/23779. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, M. C. P. *Ocupação econômica da terra e distribuição espacial da raiva bovina no Norte de Minas Gerais, Brasil (1982 a 1991)*. 1993. 54f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1993. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8QGN4V. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, M. L. C. R. et al. Isolation of rabies virus from the parotid salivary glands of foxes (*Pseudalopex vetulus*) from Paraíba State, Northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.40, n.3, p.446-9, 2009. DOI: 10.1590/S1517-83822009000300004.

SILVA, M. R. B. *O mundo transformado em laboratório: ensino médico e produção de conhecimento em São Paulo de 1891 a 1933*. 2004. 267f. Tese (Doutorado em História Social) – Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, 2004.

Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/8/8138/tde-01032005-111148/publico/2003_MarciaBarrosdaSilva.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, N. N.; MARKUS, H. L.; PADILHA, A. A. Vacina anti-rábica tipo "Fuenzalida" modificada. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana,* v.63, p.223-6, set. 1967. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/12651/v63n3p223.pdf?sequence=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, R. A.; ALENCAR, O. A. Isolamento de vírus rábico das glândulas salivares de morcegos carnívoros da espécie *Chrotopterus auritus australis* (Thomas). *Veterinária*, v.3, n.21, p.7-10, 1968.

SILVA, R. A.; BRECKENFELD, S. G. B. Estudos sobre raiva no Brasil. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.64, n.6, p.505-8, jun. 1968. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/11023. Acesso em: 7 ago. 2023.

SILVA, R. A.; RIVELIO, G. V.; NILSSON, M. E. lsolamento de vírus rábico do morcego não hematófago da espécie *Phyllostomus hastalus hastatus* (Pallas). *Arquivos do Instituto de Biologia Animal*, v.3, n.4, p.115-20, 1961.

SILVA, R. A.; SOUZA, A. M. A ocorrência do vírus rábico em morcegos hematófagos da espécie *Diemus youngi* (Jentink) no Brasil. *Veterinária*, v.21, p.53-5, 1968.

SINGH, R. et al. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, v.37, n.1, p.212-51, June 2017. DOI: 10.1080/01652176.2017.1343516.

SMITH, J. S. et al. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *New England Journal of Medicine*, v.324, n.4, p.205-11, Jan. 1991. DOI: 10.1056/NEJM199101243240401.

SOARES, I. C. G et al. O cão, principal transmissor da raiva humana. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v.23, p.119-22, 1991.

SOARES, J. P. M.; FERRÃO, C. *Viagem ao Brasil de Alexandre Rodrigues Ferreira*, UERJ – SOLETRAS, São Gonçalo, RJ, ano VI, n.11, p.131-43, jan./jun. 2006. Disponível em: https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/soletras/article/viewFile/4654/3433. Acesso em: 7 ago. 2023.

SODRÉ, M. M.; GAMA, A. R.; ALMEIDA, M. F. Updated List of bat species positive for rabies in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v.52, n.2, p.75-81, 2010. DOI: 10.1590/S0036-46652010000200003.

SOUZA, D. N. et al. Phylogenetic analysis of rabies virus isolated from canids in North and Northeast Brazil. *Archives of Virology*, v.162, n.1, p.71-7, Sept. 2016. DOI: 10.1007/s00705-016-3079-1.

SOUZA, F. J. P. *Eficácia de uma vacina comercial contra a raiva frente a desafios com amostras de vírus de campo comparados ao desafio padrão no teste NIH*. 2009. 57f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2009. Disponível em: http://hdl.handle.net/11449/94645. Acesso em: 7 ago. 2023.

SOUZA, J. R. *Pesquisa do vírus da raiva em quirópteros no Estado de Roraima pelo método de RT-PCR*. 2011. 53f. Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais) – Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2011. Disponível em: http://repositorio.ufrr.br:8080/jspui/handle/prefix/315. Acesso em: 7 ago. 2023.

SOUZA, M. A. A raiva em bovinos no Estado de Mato Grosso: epizootia de Rosário Oeste. *Revista de Zootecnia e Veterinária*, v.15, p.65-84, 1929.

SOUZA, M. C. A. M. et al. Experimental infection of vampire bats *Desmodus rotundus* (E. Geoffroy) maintained in captivity by feeding defibrinated blood added with rabies virus. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.46, n.2, p.92-100, 2009. Disponível em: http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26754/28537. Acesso em: 7 ago. 2023.

SPIX, J. B. V.; MARTIUS, C. F. P. V. 1823. *Viagem pelo Brasil (1817-1820)*. Senado Federal: Conselho Editorial, 2017. 3v: il. 486p. (Edições do Senado Federal; v.244-A,B/C). Disponível em: https://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/518757. Acesso em: 7 ago. 2023.

SRINIVASAN, A. et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, v.352, n.11, p.1103-11, Mar. 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa043018.

STECK, F. et al. Oral immunization of foxes against rabies. Laboratory and field studies. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, v.5, n.1-3, p.165-71, 1982. DOI: 10.1016/0147-9571(82)90031-5.

STEECE, R. S.; ALTENBACH, J. S. Prevalence of rabies specific antibodies in the Mexican free-tailed bat (*Tadarida brasiliensis mexicana*) at Lava cave, New Mexico. *Journal of Wildlife Diseases*, v.25, n.4, p.490-6, Oct. 1989. DOI: 10.7589/0090-3558-25.4.490.

STEECE, R. S.; CALISHER, C. H. Evidence for prenatal transfer of rabies virus in the mexican free-tailed bat (*Tadarida brasiliensis mexicana*). *Journal of Wildlife Diseases*, v.25, n.3, p.329-34, July 1989. DOI: 10.7589/0090-3558-25.3.329.

STEELE, J. H. History of rabies In: BAER, G. M. *The Natural Hystory of Rabies*. 2nd Ed. New York: Academic Press, 1975. p.1-29. DOI: 10.1016/C2012-0-01433-0.

STEELE, J. H.; FERNANDEZ, P. J. History of Rabies and Global Aspects. In: BAER, G. M. *The Natural Hystory of Rabies*. 2nd Ed. Florida: CRC Press, 1991. p.1-24.

STEHMANN, J. R. *Datura* in "Flora e Funga do Brasil". *Jardim Botânico do Rio de Janeiro*, 2022. Disponível em: https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB124563. Acesso em: 7 ago. 2023.

STRAUBE, F. C. A confissão de Etiénne. *Sociedade Brasileira de Zoologia*, Coleções zoológicas, 27 abr. 2020. Disponível em: http://sbzoologia.org.br/blog/70-a-confissao-de-etienne-.php. Acesso em: 7 ago. 2023.

STREICKER, D. G. et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v.279, n.1742, p.3384-92, June 2012. DOI: 10.1098/rspb.2012.0538.

SUGAY, W.; NILSSON, M. R. Isolamento do vírus da raiva de morcegos hematófagos do Estado de São Paulo, Brasil. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.60, n.4, 310-5, abr. 1966. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/15329. Acesso em: 7 ago. 2023.

SULKIN, S. E. et al, C. Studies on the pathogenesis of rabies in insectivorous bats. *Journal of Experimental Medicine*, v.110, n.3, p.369-88, Apr. 1959. DOI: 10.1084/jem.110.3.369.

SULLIVAN, T. D. et al. Recovery of rabies virus from colonial bats in Texas. *Public Health Reports*, v.69, n.8, p.766-8, Aug. 1954. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2024274/. Acesso em: 7 ago. 2023.

SUMMER, R.; ROSS, S.; KIEHL, W. Imported case of rabies in Germany from India. *Eurosurveillance Weekly*, v.8, n.46, Nov. 2004. Disponível em: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esw.08.46.02585-en. Acesso em: 7 ago. 2023.

SUZOR, J. -R. *Exposé Pratique du traitement de la rage, par la méthode Pasteur*. Paris: Librairie A. Malonie, 1888. 272 p.

SWABE, J. Folklore, Perceptions, Science and Rabies Prevention and Control. In: KING, A. A.; FOOKS, A. R.; AUBERT, M.; WANDELER, A. I. (Eds.). *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin.* Paris: World Organization for Animal Health (OIE), 2004. p.311-24.

TABEL, H. et al. History and Epizootiology of Rabies in Canada. *Canadian Veterinary Journal*, v.15, n.10, p.271-81, Oct. 1974. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1696688/. Acesso em: 7 ago. 2023.

TADDEI, V. A. Sistemática de quirópteros. *Boletim do Instituto Pasteur,* São Paulo, v,1, n.2, p.3-15, 1996.

TADDEI, V. A. Morcegos, algumas considerações sistemáticas e biológicas. Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Governo do Estado de São Paulo. Coordenadoria de Assistência Técnica Integral-CATI, boletim técnico 172, 1983.

TAKAOKA, N. I. Raiva humana no estado de São Paulo. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE RAIVA, 2003, São Paulo, São Paulo, Brasil. *Resumos*, p.35-6.

TAKAOKA, N. I. Raiva humana no estado de São Paulo no período de 1903 a 1997. In: SEMINÁRIO NACIONAL DE ZOONOSES E ANIMAIS PEÇONHENTOS, 3., 1998, Guarapari, Espírito Santo, Brasil. *Anais*.

TAKAOKA, N. I. Considerações sobre a raiva humana transmitida por quirópteros no Estado de São Paulo. *Boletim do Instituto Pasteur,* São Paulo, v.1, n.2, p.59-61, 1996.

TAKAOKA, N. I.; OMOTO, T. M. Raiva Humana transmitida por morcegos no estado de São Paulo, Brasil. In: SEMINÁRIO MORCEGOS COMO TRANSMISSORES DA RAIVA, 1., 2001, São Paulo, São Paulo, Brasil. *Anais*.

TAO, X. et al. Rabies surveillance and control in China over the last twenty years. *Biosafety and Health*, v.3, n.3, p.142-7, June 2021. DOI:10.1016/j.bsheal.2020.11.004.

TARANTOLA, A. Four thousand years of concepts relating to rabies in animals and humans, its prevention and its cure. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v.2, n.5, p.1-21, 2017. DOI: 10.3390/tropicalmed2020005.

TAYLOR, E. et al. Rabies in the Middle East, Eastern Europe, Central Asia and North Africa: building evidence and delivering a regional approach to rabies elimination. *Journal of Infection and Public Health*, v.14, n.6, p.787-94, 2021. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.009.

TEIXEIRA, D. M.; PAPAVERO, N. Uma breve história dos morcegos vampiros (Chiroptera, Phyllostomidae, Desmodontinae) no Brasil colônia. *Arquivos de Zoologia*, v.43, n.2, p.10942, dez. 2012. DOI: 10.11606/issn.2176-7793.v43i2p109-142.

TEIXEIRA, L. A. Pesquisa biomédica e produção de imunobiológicos em São Paulo: um duelo entre o público e o privado. *Cadernos de História da Ciência*, v.2, n.1, p.105-23, 2006. DOI: 10.47692/cadhistcienc.2006.v2.34249.

TEIXEIRA, L. A. *Ciência e Saúde na terra dos bandeirantes: a trajetória do Instituto Pasteur de São Paulo no período de 1903-1916*. Rio de Janeiro: Editora

FIOCRUZ, 1995. 180 p. Disponível em: https://static.scielo.org/scielobooks/rjvhk/pdf/teixeira-9788575412862.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

TEIXEIRA, T. F. et al. Rabies diagnosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, from 1985 to 2007. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.10, p.515-20, out. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/pvb/a/6CM6mYrQKPKFhcnqBSYwwWC/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

THOMPSON, R. D.; ELIAS, D. J.; MITCHELL, G. C. Effects of vampire bat control on bovine milk production. *Journal of Wildlife Management*, v.41, n.4, p.736-9, 1977. DOI: 10.2307/3799998.

THOMPSON, R. D.; MITCHELL, G. C.; BURNS, R. J. Vampire bat control by systemic treatment of livestock with an anticoagulant. *Science*, v.177, n.4051, p.806-8, May 1972. DOI: 10.1126/science.177.4051.806.

THRUSFIELD, M. et al. *Veterinary Epidemiology.* 4th ed. Wyley Blackwell, 2018. 869p. DOI: 10.1002/9781118280249.

TILLOTSON, J. R.; AXELROD, D.; LYMAN, D. O. Rabies in a laboratory worker – New York. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v.26, n.22, p.183-4, June 1977. Disponível em: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/1176. Acesso em: 7 ago. 2023.

TORDO, N. et al. Completion of the rabies virus genome sequence determination: highly conserved domains among the L(polymerase) proteins of unsegmented negative-strand RNA viruses. *Virology*, v.165, n.2, p.565-76, 1988. DOI: 10.1016/0042-6822(88)90600-9.

TORRES, S.; QUEIROZ LIMA, E. A raiva e os morcegos hematófagos. Morcegos que resistem à infecção tornam-se portadores e eliminadores do vírus? *Revista do Departamento Nacional Produção Animal*, v.3, n.1-3, p.165-74, 1936.

TORRES, S.; QUEIROZ LIMA, E. A raiva e sua transmissão por morcegos hematófagos infectados naturalmente. *Revista do Departamento Nacional Produção Animal*, v.2, p.1-55, 1935.

TRAJANO, E.; DE VIVO, M. *Desmodus draculae* (Morgan, Linares, and Ray, 1988), reported for Southeastern Brazil, with paleoecological comments (Phyllostomidae, Desmodontinae). *Mammalia*, v.55, n.3, p.456-9, 1991.

TREMLETT, C. J. et al. S-H Pollination by bats enhances both quality and yield of a major cash crop in Mexico. *Journal of Applied Ecology*, v.57, n.3, p.450-9, 2019. DOI: 10.1111/1365-2664.13545.

TRIMARCHI, C. V. Rabies in insectivorous temperate-zone bats. *Bat Research News*, v.19, p.7-12, Feb. 1978. Disponível em: http://www.batresearchnews.org/pastvolumes_unsecure/Volume19.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

TROUPIN, C. et al. Large-scale phylogenomic analysis reveals the complex evolutionary history of rabies virus in multiple carnivore hosts. *PLoS Pathogens*, v.12, n.12, Dec. 2016. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006041.

TURNELLE, A. S. et al. Ecology of rabies virus exposure in colonies of Brazilian free-tailed bats (Tadarida brasiliensis) at natural and man-made roosts in Texas. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, Ontario, v.10, n.2, p.165-175, mar. 2010.

TURNES, A. L. *Bernardo Porzecanski y su lucha contra la rabia em el Uruguay*, 1. ed. Montevideo: Ed. Granadas, 2014. 384 p.

TUTTLE, M. D. Threats to Bats and Educational Challenges. In: ADAMS, R.; PEDERSEN, S. (Eds.). *Bat Evolution, Ecology and Conservation*. New York: Springer, 2013. p.363-91. DOI: 10.1007/978-1-4614-7397-8_18.

UIEDA, W. *Comportamento alimentar de morcegos hematófagos ao atacar aves, caprinos e suínos, em condições de cativeiro*. 1994. 187f. Tese (Doutorado em Biologia) – Universidade Estadual de Campinas, 1994. Disponível em: https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/74929. Acesso em: 7 ago. 2023.

UIEDA, W. et al. Fruits as unusual food items of the carnivorous bat *Chrotopterus auritus* (Mammalia, Phyllostomidae) from Southeastern Brazil. *Revista Brasileira de Zoologia,* v.24, n.3, p.844-7, set. 2007. DOI: 10.1590/S0101-81752007000300035.

UIEDA, W. et al. Espécies de quirópteros diagnosticadas com raiva no Brasil. *Boletim do Instituto Pasteur*, São Paulo, v.2, n.1, p.17-35, 1996.

URCID, J. Knowledge, power and memory in ancient Oaxaca. Zapotec writing. Department of Anthropology Brandeis, 2005. Disponível em: http://hdl.handle.net/11858/00-001M-0000-0012-8ABF-2. Acesso em: 7 ago. 2023.

USP e Institut Pasteur firmam parceria para a criação do Institut Pasteur de São Paulo. *Jornal da USP*, São Paulo, 31 mar. 2023. Disponível em: https://jornal.usp.br/?p=623031. Acesso em: 5 abr 2023.

VAMPRÉ, E.; CARVALHO, P. E. O. Em torno de um caso de acidente paralítico no tratamento antirrábico. *O Brazil-Médico*, v.45, n.336, p.821-7, 1931. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=56&page=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

VANDER VELDEN, F. F. Os primeiros cachorros: encontros interétnicos e multiespecíficos no sudoeste da Amazônia. *Revista Brasileira de Ciências Sociais*, v.33, n.97, 2018. DOI: 10.1590/339713/2018.

VANZOLINI, P. E. A contribuição zoológica dos primeiros naturalistas viajantes no Brasil. *Revista USP*, v.30, p.190-239, jun./ago. 1996. DOI: 10.11606/issn.2316-9036.v0i30p190-238.

VARELLA, A.; VELLOSO, V. P.; MADUREIRA, F. J. C. Laboratório de bacteriologia do Estado de São Paulo. *Dicionário Histórico-Biográfico das Ciências da Saúde no Brasil (1832-1930). Casa de Oswaldo Cruz / Fiocruz*. 2022 Disponível em: http://www.dichistoriasaude.coc.fiocruz.br/iah/pt/verbetes/labbacesp.htm#ficha. Acesso em: 7 ago. 2023.

VARGAS, A.; ROMANO, A. P. M.; MERCHÁN-HAMANN, E. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.28, n.2, p.e2018275, 2019. DOI: 10.5123/s1679-49742019000200001.

VARNHAGEN, F. A. Tratado descritivo do Brasil em 1587 (Gabriel Soares de Souza). *Revista do Instituto Histórico Geográfico do Brasil.* 1879. v.328, tomo XIV. Disponível em: http://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/242787. Acesso em: 7 ago. 2023.

VAUGHN, J. B. Jr.; GERHARDT, P.; NEWELL, K. W. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. *Journal of the American Medical Association*, v.193, n.5, p.363-8, Aug. 1965. DOI: 10.1001/jama.1965.03090050039010.

VAZ, E. Vacinação Antirrábica. *O Brazil-Médico*, v.52, P.1, n.01, p.16-9, 1938. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=62&page=. Acesso em: 7 ago. 2023.

VAZ, E. Vacinação Antirrábica. *O Brazil-Médico*, v.51, P.2, p.1280-5, 1937. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=61&page=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

VAZ, E. Santa Casa e Serviço Anti-Rábico. *O Brazil-Médico*, v.50, n. 44, p.956-7, 1936. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=60&page=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

VEERARAGHAVAN, N. Phenolized vaccine treatment of people exposed to rabies in Southern India. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, v.10, n.5, p.789-96, 1954a. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542172/?page=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

VEERARAGHAVAN, N. *A Case of Hydrophobia following Bat Bite*. Pasteur Institute of Coonoor – Scientific Report, Madras Diocesan Press, 1954b. 40p.

VEERARAGHAVAN, N. et al. Studies on the salivary excretion of rabies virus by the dog from Surandai. *The Pasteur Institute of Southern India, Coonoor – Scientific Report*, 1967, p.71-8, 1968.

VEERARAGHAVAN, N. et al. Studies on the salivary excretion of rabies virus by the dog from Surandai. *The Pasteur Institute of Southern India, Coonoor, Scientific Report*, 1966, p.91-7, 1967.

VEIGA, O. Profilaxia da Raiva no Rio de Janeiro. *O Brazil-Médico*, v.42, P.2, n,40, p.1136, 1928. Disponível em: https://www.obrasraras.fiocruz.br/gallery.php?mode=gallery&id=53&page=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

VEIGA FILHO, O. Das paralysias do tratamento anti-rabico. *O Brazil-Médico*, v.32, n.2, p.838-9, 1937. Disponível em: http://memoria.bn.br/DocReader/docreader.aspx?bib=081272x&pesq=%22instituto%20pasteur%22&pagfis=42320. Acesso em: 7 ago. 2023.

VELASCO-VILLA, A. et al. The history of rabies in the Western Hemisphere. *Antiviral Research*, v.146, p.221-32, 2017. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.03.013.

VELASCO-VILLA, A. et al. Molecular diversity of rabies viruses associated with bats in Mexico and other countries of the Americas. *Journal of Clinical Microbiology*, v.44, n.5, p.1697-710, May 2006. DOI: 10.1128/JCM.44.5.1697-1710.2006.

VENTERS, H. D. et al. Rabies in bats in Florida. *American Journal of Public Health*, Albany, v.44, n.2, p.182-5, 1954. DOI: 10.2105/ajph.44.2.182.

VIANNA, G.; CAMPOS, D. Primeiro relatório apresentado à Faculdade de Medicina. Instituto Pasteur de Porto Alegre. Porto Alegre: Tipografia da Livraria do Globo, 1911. 18p.

VIANNA, R. S. T. et al. Evaluation of rabies activities realized in Centers of Control of Zoonosis-Brasil. In: RABIES IN THE AMERICAS, 17., 2006, Brasília, Brasil. *Anais*. p.201.

VIARO, O. *Impacto educativo do projeto "Para Viver de Bem com os Bichos", módulo cães e gatos, realizado em Unidades educacionais do Município de São Paulo, no ano de 2008*. 2009. 164f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-23042009-112452/publico/Osleny_Viaro.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

VIEIRA, D. D. J. Aparelhados para todo o sempre: A Fundação do Instituto Pasteur do Pará (1897-1917). In: SIMPÓSIO NACIONAL DE HISTÓRIA, XVIII, 2015, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Resumos*, 2015a.

VIEIRA, D. D. J. *A cidade e os bichos, poder público, sociedade e os bichos, 1892 a 1917*. 2015. 130f. Dissertação (Mestrado em História Social da Amazônia) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2015b. Disponível em: https://repositorio.ufpa.br/bitstream/2011/6236/1/Dissertacao_CidadeBichosPoder.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

VIGILATO, M. A. N. et al. Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerging Infectious Diseases*, v.19, n. 4, p.678-9, Apr. 2013. DOI:10.3201/eid1904.121482.

VIGNAL, M. W. Report on M. Pasteur's researches on rabies and the treatment of hydrophobia by preventive inoculation. *The British Medical Journal*, v.1, n.1320, p.727-8, Apr. 1886a. DOI: 10.1136/bmj.1.1320.727.

VIGNAL, M. W. Report on M. Pasteur's researches on rabies and the treatment of hydrophobia by preventive inoculation. *The British Medical Journal*, v.1, n. 1321, p.767-8, Apr. 1886b. DOI: 10.1136/bmj.1.1321.767.

VILLA-RAMIREZ, B. The ecology and biology of vampire bats and their relationship to paralytic rabies. *Report to the govermment of Brazil*, UNDP/FAO Report TA 2656, 16p., 1969.

VILLA-RAMIREZ, B. *Los murciélagos de México*. Universidad Nacional Autonoma de Mexico. Instituto de Biologia. Mexico, 1966.

VIZOTTO, L. D.; TADDEI, V. A. Chave para a determinação de quirópteros brasileiros. *Boletim de Ciências*, São José do Rio Preto, v.1, p.1-72, 1973.

VORA, N. M. et al. Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation. *Journal of the American Medical Association*, v.310, n.4, p.398-407, July 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.7986.

VOS, A. et al. An update on safety studies of SAD B19 rabies virus vaccine in target and non-target species. *Epidemiology and Infection*, v.123, p.165-75, 1999. DOI: 10.1017/s0950268899002666.

WADA, M.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.20, n.4, p.509-18, 2011. DOI: 10.5123/S1679-49742011000400010.

WALLACE, A. R. *Viagens pelo Amazonas e Rio Negro, notas de Basílio de Magalhães* (1853). Brasília: Senado Federal, Conselho Editorial, 2004. 630 p. (Edições do Senado Federal; v. 17). Disponível em: https://www2.senado.leg.br/bdsf/item/id/1092. Acesso em: 7 ago. 2023.

WANDELER, A. I. et al. Oral immunization of wildlife against rabies: concept and first field experiments. *Reviews of Infectious Diseases*, v.10, p.S649-S653, Nov./Dec. 1988. DOI: 10.1093/clinids/10.supplement_4.s649.

WARNER, C. K. et al. Laboratory investigation of human deaths from vampire bat rabies in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,* v.60, n.3, p.502-7, Mar. 1999. DOI: 10.4269/ajtmh.1999.60.502.

WHITNEY, H. What evil felled the duke? A re-examination of the death of the 4th duke of Richmond. *Ontario History*, v.105, n.1, p.47-72, Spring 2013. DOI: 10.7202/1050746ar.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Expert Consultation on Rabies. Third report*. Geneva: WHO Technical Report Series, n.1012, 2018. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Expert Consultation on Rabies. Second report*. Geneva: WHO Technical Report Series, n.982, 2013. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Expert Consultation on Rabies. First report*. Geneva: WHO Technical Report Series, n.931, 2005. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43262. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *World Survey of Rabies N° 29 for the Year 1993*. Geneva: WHO Technical Report Series, 1996a. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/63102?locale-attribute=pt&. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *World Survey of rabies nº 30 for the year 1994*. Geneva: WHO Technical Report Series, 1996b. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/63103. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Enquete mondiale sur la rage por l'annee 1992*. Geneva: WHO, Rabies 94.210, n.28, 1994. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58535/WHO_RABIES_94.210.pdf?sequence=1. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Expert Committee on Rabies. Eighth report*. Geneva: WHO Technical Report Series, n.824, 1992. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/39308. Acesso em: 7 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Expert Committee on Rabies*. Geneva: WHO Technical Report Series, n.201, 1960. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/38563. Acesso em: 19 ago. 2023.

WIBBELT, G. et al. Emerging diseases in Chiroptera: why bats? *Biology Letters*, v.6, p.438-40, 2010. DOI: 10.1098/rsbl.2010.0267.

WIED-NEUWIED, M. *Viagem ao Brasil*. Tradução de: Edgar Süssekind de Mendonça e Flavio Poppe de Figueiredo, refundida e anotada por Oliverio Pinto. São Paulo: Companhia Editora Nacional (Brasiliana Grande Formato, Biblioteca Pedagógica Brasileira, Série 5, vol. 1), 1940. 511p. Disponível em: https://bdor.sibi.ufrj.br/bitstream/doc/437/1/GF%2001%20PDF%20-%20OCR%20-%20RED.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

WIKTOR, T. J. et al. Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing the rabies virus glycoprotein gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, v.81, n.22, p.7194-8, Nov. 1984. DOI: 10.1073/pnas.81.22.7194.

WIKTOR, T. J. et al. Immunogenicity of concentrated and purified rabies vaccine of tissue culture origin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v.131, n.3, p.799-805, 1969. DOI: 10.3181/00379727-131-33981.

WIKTOR, T. J.; KOPROWSKI, H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cells hybridization: detection of antigen variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, v.75, n.8, p.3938-42, Aug. 1978. DOI: 10.1073/pnas.75.8.3938.

WIKTOR, T. J.; FERNANDES, M. V.; KOPROWSKI, H. Cultivation of rabies in human diploid cell strain WI-38. *Journal of Immunology*, v.93, p.353-66, Sept. 1964. PMID: 14218592.

WILKINSON, G. S. Social organization and behavior. In: GREENHALL, A. M.; SCHMIDT, U. (Eds.). *Natural History of Vampire Bats*. Florida, 1988.

WILKINSON, G. S. The social organization of the vampire bat. I. Pattern and cause of association. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, v.17, n.2, p.111-21, 1985a. Disponível em: https://science.umd.edu/faculty/wilkinson/Wilk_BES85a.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

WILKINSON, G. S. The social organization of the vampire bat. II. Mating system, genetic structure, and relatedness. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, v.17, n.2, p.123-34, 1985b. DOI:10.1007/BF00299244.

WILKINSON, L. *Animals and Disease:* An Introduction to the History of Comparative Medicine. Cambridge University Press, 1992. 272p.

WILLOUGHBY, R. E. Jr. et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*, v.352, n.24, p.2508-14, June 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa050382.

WILSON, D. E. Bats and humans. What good are bats? In: *Bats in questions:* the Smithsonian answer book. Washington, D.C.: The Smithsonian Institution Press, 1997. p.120-1.

WILSON, D. E.; ASCORRA, C. F.; SOLARI, S. Bats as indicators of habitat disturbance. In: WILSON, D. E.; SANDOVAL, A. (Eds.). *The Biodiversity of Southeastern Peru*. Washington, D.C.: The Smithsonian Institution Press, 1996. p.613-25.

WILSON, D. E.; REEDER, D. A. M. Mammal Species of the World, a taxonomic and geographic reference. Johns Hopkins University Press, 2005. Disponível em: http://www.departments.bucknell.edu/biology/resources/msw3/browse.asp?id=13800001. Acesso em: 7 ago. 2023.

WINKLER, W. G.; BAKER, E. F.; HOPKINS, C. C. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. *American Journal of Epidemiology*, v.95, n.3, p.267-77, 1972. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121394.

WINKLER, W. G. et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. *Journal of the American Medical Association*, v.226, n.10, p.1219-21, Dec. 1973. DOI: 10.1001/jama.1973.03230100043011.

WINSATT, W. A. Vampire Bats of the American Tropics. In: Biology of Bats. New York; London: Academic Press, 1970. p. 57-82.

WINSATT, W. A.; GUERRIERE, A. Care and maintenance of the common vampire in captivity. *Journal of Mammalogy*, v.42, n.4, p.449-55, Nov. 1961. DOI: 10.2307/1377361.

WOOD, J. E.; DAVIS, D. E. The prevalence of rabies in populations of foxes in the Southern States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.135, n.2, p.121-4, July 1959. PMID: 13664630.

WUCHERER, O. Algumas observações sobre a fauna brasiliense. *Instituto Histórico da Bahia*, v.2, n.2, p.26-32, 1863. Fundação Biblioteca Nacional. Hemeroteca Digital. Disponível em: http://memoria.bn.br/hdb/periodico.aspx. Acesso em: 20 jan.2021.

YAGUANA, J.; LÓPEZ, M. R. La rabia canina: su historia epidemiología y sus medidas de control. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria,* v.18, n.9, p.1-13, set. 2017. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/636/63653009006.pdf. Acesso em: 7 ago. 2023.

YUHONG, W. Rabies and rabid dogs in Sumerian and Akkadian literature. *Journal of the American Oriental Society*, v.121, n.1, p.32-43, 2001. DOI: 10.2307/606727.

YUNG, V.; FAVI, M.; FERNÁNDEZ, J. Genetic and antigenic typing of rabies virus in Chile. *Archives of Virology*, v.147, n.11, p.2197-205, 2002. DOI: 10.1007/s00705-002-0894-3.

YURACHAI, O.; HINJOY, S.; WALLACE, R. M. An epidemiological study of suspected rabies exposures and adherence to rabies post-exposure prophylaxis in Eastern Thailand, 2015. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.14, n.2, Feb. 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007248.

ZHANG, J. et al. Analysis of rabies in China: transmission dynamics and control. *PLoS ONE*, v.6, n.7, June 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0020891.

ZHOU, H. et al. Probable rabies virus transmission through organ transplantation, China, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, v.22, n.8, p.1348-52, Aug. 2016a. DOI: 10.3201/eid2208.151993.

ZHOU, H. et al. Human rabies in China, 1960-2014: a descriptive epidemiological study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.10, n.8, Aug. 2016b. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004874.

ZINI-LISE, M. L. *Raiva Bovina na Área de Impacto da Hidrelétrica de Aymores, Minas Gerais, Brasil*. 2004. 67f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8C5GEN. Acesso em: 7 ago. 2023.

5.2 Fontes históricas

5.2.1 Fundação Biblioteca Nacional Digital (BNDigital)

5.2.1.1 Acervo digital

Bibliografia Alexandre Rodrigues Ferreira- Disponível em: https://bndigital.bn.gov.br/dossies/alexandre-rodrigues-ferreira/bibliografia-alexandre-rodrigues-ferreira/. Acesso em: 19 ago. 2023.

Carta de Pero Vaz de Caminha. Disponível em: https://objdigital.bn.br/Acervo_Digital/Livros_eletronicos/carta.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

Carta de Manuel de Mesquita Freitas, 05/02/1796. Disponível em: http://objdigital.bn.br/objdigital2/acervo_digital/div_manuscritos/mss1436001_1448077/mss1437577.pdf Acesso em: 19 ago. 2023.

5.2.1.2 Hemeroteca digital

Os documentos relacionados a seguir foram consultados entre julho de 2020 e março de 2022 e estão disponíveis no site da Fundação Biblioteca Nacional Digital – Hemeroteca Digital Brasileira http://memoria.bn.br/hdb/periodico.aspx. A seleção foi feita pela unidade federativa a qual se refere o texto.

5.2.1.2.1 Documentos oficiais

Annaes do Parlamento Brasileiro (RJ), 1860, ed.1(1).
Annaes da Assembleia Legislativa Provincial da Bahia, 1878, ed.1(1).
Balancete da Receita e Despesa da Câmara Municipal de Corumbá (MS), 1909, ed.303.
Balanço da Receita e Despesa do Império (RJ), 1891, ed.1(1).
Balanço da Receita e Despesa da República (RJ), 1892, ed.02(1); 1896, ed.1(1); 1911, ed.1(1); 1914, ed.1(1); 1917, ed.1(2); 1918, ed.1(2); 1921, ed.1(4); 1942, ed.1(1); 1944, ed.1(1); 1945, ed.1(1); 1946, ed.1(1); 1957, ed.1(1).
Colleção das Leis Municipais e Vetos do Rio de Janeiro, 1898, ed.04(2).
Colleção das Leis Provinciais de Mato Grosso, 1876, ed.1.
Mensagens do governador de Santa Catarina à Assembleia (SC), 1910, ed.1; 1911, ed.1; 1912, ed.1(2), ed.20(2); 1914, ed.1; 1916, ed.1; 1928, ed.1; 1929, ed.1.
Mensagens do governador do Rio Grande do Sul à Assembleia (RS), 1910, ed. 1(02); 1912, ed. 1(1); 1913, ed.1(1); 1917, ed.1(1); 1919, ed.1(1); 1921, ed.1(2); 1922, ed.1(1); 1925, ed.1(1); 1928, ed.1(2); 1930, ed.1(1).
Mensagens do governador de Alagoas à Assembleia (AL), 1930, ed.1.
Mensagens do governador de Minas Gerais à Assembleia (MG), 1916, ed.1; 1917, ed.1.
Mensagens do governador do Paraná à Assembleia (PR), 1923, ed.1; 1926, ed.1;1929, ed.1.
Mensagens do governador do Ceará à Assembleia (CE), 1919, ed.09; 1960, ed.1.
Mensagens do governador do Amazonas à Assembleia (AM), 1920, ed.1(5); 1922, ed.1; 1924, ed.02(3); 1925, ed.1; 1929, ed.1(2); 1930, ed.1; 1954, ed.1; 1955, ed.1; 1956, ed.1; 1957, ed.1; 1958, ed.1.
Mensagens do governador do Rio Grande do Norte à Assembleia (RN), 1919, ed.1.
Mensagens do governador de Pernambuco à Assembleia (PE), 1917, ed.1; 1918, ed.1; 1925, ed.1.
Mensagens do governador do Sergipe à Assembleia (SE), 1923, ed.1; 1928, ed.1.
Mensagens do governador do Piauí à Assembleia (PI), 1930, ed.1.
Mensagens do governador do Espírito Santo à Assembleia (ES), 1930, ed.1.
Mensagens do governador de Goiás à Assembleia (GO), 1891, ed.03(1).
Mensagens do governador do Pará à Assembleia (PA), 1911, ed.1; 1917, ed.02.
Mensagens do governador da Bahia à Assembleia (BA), 1895, ed.1(2); 1917, ed.1(5); 1922, ed.1(2); 1925, ed.1(2); 1927, ed.1.
Mensagens do governador da Paraíba à Assembleia (PB), 1925, ed.1.
Minas Geraes: Orgam Oficial dos Poderes do Estado (MG), 1893, ed.95(1).
Ministério do Império, Relatório da Repartição dos Negócios do Império (RJ), 1855, ed.1(4); 1863, ed.1; 1864, ed.1; 1868, ed.1(2); 1869, ed.1(2); 1871, ed.1(1); 1873, ed.1(3); 1875, ed.02(1); 1876, ed.1(3), ed.02(1); 1879, ed.1(1); 1881, ed.02(1); 1886, ed.1; 1887, ed.1(3).
Relatório do Ministério da Agricultura (RJ), 1911 edição 1(1), 1912 edição 1(3).
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (MG), 1928, ed.1.
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PA), 1928, ed.1(4).
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (AM), 1909, ed.1(2).
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PE), 1896, ed.1.

Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PB), 1925, ed.1.
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (BA),1911, ed.1.
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (SP), 1917, ed.1; 1918, ed.1; 1927, ed.1; 1928, ed.1; 1929, ed.1; 1930, ed.1.
Relatório dos Presidentes dos Estados Brasileiros (PI), 1930, ed.1.

5.2.1.2.2 Jornais

Citados em ordem alfabética, por região administrativa e unidade da federação.
Os jornais relacionados a seguir foram consultados entre julho de 2020 e maio de 2022 e estão disponíveis no site da Fundação Biblioteca Nacional Digital – Hemeroteca Digital Brasileira: http://memoria.bn.br/hdb/periodico.aspx. A seleção foi feita por unidade federativa à qual se refere o texto, usando como palavras-chaves "Instituto Pasteur", "hidrofobia", "raiva", "profilaxia anti-rábica", "morcegos", "cães" ou o nome da pessoa citada no texto como, por exemplo, Octávio da Veiga.

Alagoas

A Palavra, 1897, ed.17(1).
Gutenberg, Órgão da Associação Tipográfica Alagoana, 1883, ed.31(1); 1905 ed.119(1).
O Orbe, 1881, ed.46(1); 1882, ed.63(1).
O Trabalho, 1897, ed.0738(1).

Amazonas

Amasonas, 1869, ed.141(1); 1881, ed.622(1).
A Capital, 1918, ed.381.

Bahia

O Monitor, 1876, ed. 90(1); 1878, ed.209(1).
Correio da Bahia, 1878, ed.232(1).
Gazeta de Notícias, 1912, ed.19(1).

Ceará

A Constituição, 1888, ed.183.
A Lucta, 1919, ed.286(1).
A Razão, 1931, ed.582(1);1938, ed.486(1).
Legionário, 1933, ed.42(1).

O Cearense, 1867, ed.2.472; 1874, ed.71; 1876, ed.16(1), ed.117(1), 1889, ed.100.
Pedro II, 1850, ed.890(1); 1852, ed.1171(1); 1853, ed.1200(2); 1854, ed.1.373(1), ed.1399(1);1856, ed.1544(3); 1881, ed.34(2).
Publicações Diversas, 1936, ed.40.

Espírito Santo

A Época, 1946, ed.28(1); 1947, ed.37(1).
A Folha de Victoria, 1886, ed.275(1).
Diário da Manhã, 1929, ed.1.089(1), ed.2.122(1); 1932, ed.2.994(1), ed.3.077(1); 1933, ed.3.114(1); 1934, ed.2.630(1), ed.2.648(1), ed.2.659(1), ed.2.662(1); 1935, ed.B03046(1), ed.B03048(1), ed.3.090(1); 1936, ed.3.083(1), ed.3.289(1), ed.3.311(1), ed.3.314(1), ed.4.000(1); 1937, ed.3.454(2), ed.3.461(2), ed.3.466(1), ed.3.523(1).
Folha do Povo, 1952, ed.14-19(1), ed.21-25(1), ed.27-34(1), ed.38-40(1).

Maranhão

Diário de São Luiz, 1922, ed.168(1).
O Combate, 1925, ed.176 (1).
Pacotilha, 1917, ed.133; 1922, ed 91(1); 1923, ed.153(1); 1929, ed.140(1).

Mato Grosso

O Democrata, 1929, ed.778(1).
Jornal do Commercio, 1933, ed.1.274.

Minas Gerais

A Tribuna, 1933, ed.739 (1).
Folha Mineira, 1953, ed.1.816(1); 1958, ed.2.769(2).
Jornal Minas Gerais, 1896, ed.13(1).
A Província de Minas, 1886, ed.388.
Lavoura e Comércio, 1934, ed.6.087, ed.6.091, ed.6.263; 1935, ed.6.862(1); 1936, ed.7.203(1), ed.7.255(1); 1938, ed.7.946(1); 1943, ed.10.332(1); 1944, ed.10.408(1), ed.10.559(1); 1949, ed.14.809(1); 1955, ed.13.787 (1); 1957, ed.14.503.
O Triangulo, 1941, ed.616 (1).
O Pharol, 1889, ed.237(1); 1900, ed.41(1); 1901, ed.129(1); 1902, ed.226(1). ed.418(1); 1903, ed.481(1), ed.606(1); 1905, ed.72(1), ed.204(1); 1906, ed.106(1), ed.152(1), ed.153(1), ed.199(1); 1907, ed.210(1) ed.262(1); 1908, ed.196(1), ed.210(1), ed.239(1), ed.292(1); 1909, ed.30(1), ed.70(1), ed.225(1); 1911, ed.230(2); 1913, ed.35(1), ed.257(1), ed.270(1); 1914, ed.17 (1), ed.226(1); 1917, ed.172(1); 1918, ed.180(1); 1919, ed.190(1), ed.239(1).

Pará

O *Estado do Pará*, 1911, ed.157; 1917, ed.2.253, d. 2.256; 1918, ed.2.451.

Paraíba

O Jornal, 1924, ed.299(1).
O Norte, 1912, ed.1164
O Publicador, 1868, ed.1799(1).

Paraná

A Divulgação, 1960, edição 149(1).
A República, 1890, edição 223(1), 1899, ed.135(1); 1990, ed.62(1); 1901, ed.67(1), ed.72(1); 1903, ed.25(1); 1910, ed.274(1); 1912, ed.164(1), ed.205(1), ed.271(1); 1913, ed.275(1); 1916, ed.20(1), ed.64(1), ed.102(1); 1917, ed.08(1), ed.99(1), ed.102(1), ed.156(1); 1918, ed.148(1).
Correio de Notícias, 1980, ed.796(1), ed.839(1); 1985, ed.1.151(1).
Correio do Paraná, 1934, ed.512(1), ed.665(1).
Diário do Paraná, 1946, ed.103(1); 1965 ed.3.327.
Diário da Tarde, 1899, ed.61(1), ed.71(1); 1901, ed.583(1), ed.773(1); 1914, ed.4.584(1), ed.4.595(1), ed.4.741(1); 1915, ed.5.004(1), ed.5.013(1), ed.5.016(1), ed.5.017(1); 1916, ed.5.358(1); 1917, ed.5.747(1), ed.5.749(1); 1934, ed.11.814(1), ed.11.866(1); 1949, ed.16.878(1); 1953, ed.17.903(1); 1956, ed.20.167(1); 1961, ed.20.479A(1), ed.20.472B(1); 1967, ed.21.150(1); 1968, ed.21.495(1); 1970, ed.21.383(1), ed.21.440(1); 1971, ed.21.503(1); 1975, ed.22.484(1).
O Dia, 1923, ed.83(1); 1936, ed.3.670(1); 1938, ed.4.477(1); 1940, ed.5.059, ed.5.183(1), ed.5.313(1); 1941, ed.5.646; 1944, ed.6.262; 1956, ed.10.352, ed.10.354, ed.10.366(1); 1958, ed.10.885(2).

Pernambuco

Almanach de Pernambuco, 1901, ed.04(1); 1910, ed.12(1).
A Província, 1873, ed.169; 1902, ed.95(1), ed.96(1), ed.97(2), eds.99(1), ed.102(1); 1903, ed.148(1), ed.151(2); 1910, ed.194; 1911, ed.27; 1918, ed.22(1), ed.61(1); 1929, ed.179.
Jornal do Recife, 1887, ed.24(1), ed.269; 1888, ed.40; 1889, ed.16(1), ed.64(1), ed.100(1); 1893, ed.101, ed.108, ed.109; 1895, ed.189(1); 1896, ed.57(1); 1898, ed.49(1), ed.104(1), ed.110(1), ed.117(1), ed.176(1); 1900 ed.168(1); 1901, ed.290; 1922, ed.187(1); 1924, ed.114(1), ed.120(1), ed.246 (1); 1929, ed.176(1); 1931, ed.13(1), ed.97(1), ed.108(1), ed.113(1), ed.126(1), ed.142(1), ed.169(1), ed.200(1), ed.223(1), ed.228(1), ed.241(1),

ed.247(1), ed.265(1); 1932, ed.21(1), ed.139(1), ed.224(1), ed.257(1); 1933, ed.8(1), ed.14(1), ed.26(1), ed.32(1), ed.80(1), ed.89(1), ed.96(1), ed.140(1).

Rio de Janeiro

A Aurora Fluminense, 1829, ed.237(1).
ABC, Política, Atualidades, Questões Sociais Letras e Artes, 1919, ed.228(1).
Almanak Laemmert, 1911, ed.B0068; 1921, ed.D0077-78.
A Opinião Geral, 1849, ed.03(1).
Colleção de Memórias e Notícias Interessantes, 1840, ed.008(1).
Correio Braziliense, 1814, ed.12(1).
Correio da Manhã, 1923, ed.8.949(1), ed.8.950(1); 1924, ed.9.232(1), ed.9.485(1), ed.9.720(1).
Correio da Tarde, 1850, ed.822(1); 1851, ed.1092(1).
Correio Mercantil, 1849, ed.249(1), ed.334(1); 1852, ed.26(1); 1863, ed.117(1).
Correio Official, 1836, ed.116(1); 1844, ed.349(1).
Diário de Notícias, 1888, ed.992(1).
Diário do Rio de Janeiro, 1840, ed.102; 1841, ed.25(1); 1845, ed.7024; 1856, ed.59, ed.78; 1857, ed.176, ed.268.
Diário Carioca, 1932, ed.1.114; 1936, ed.2.351(1); 1938, ed.3.053; 1939, ed.3.249(1).
Gazeta de Notícias, 1888, ed.41(1).
Império do Brasil: Diário Fluminense (RJ) 1829, ed.0014(1).
Nação Brasileira, 1933, ed.119(1).
O Brasil, 1923, ed.483(1); 1926, ed.1.600(1).
O Espelho, 1822, ed.63.
O Paiz, 1886, ed.166(1); 1888, ed.1.236(1); 1894, ed.4.257(1), ed.4.265(1), ed.4.383(1).
O Patriota, 1814, ed.03(1).
O Social, 1923, ed.339(1).
Revista dos Construtores, 1887, ed.05.
Sentinella da Monarchia, Periódico político litterario, 1846, ed.737.
Rio Grande do Norte
O Macauense, 1888, ed.40.

Rio Grande do Sul

A Federação, 1884, ed.127(1); 1888, ed.041(1), ed.054(1); 1891, ed.228(1); 1898, ed.172; 1900, ed.115(1), ed.252(1); 1904, ed.003(1), ed.121(1); 1905, ed.059(1); 1906, ed.234(1); 1907, ed.281(1); 1908, ed.03(1), ed.71(1), ed.73(1), ed.88(1), ed.179(1), ed.229(1), ed.243(1); 1909, ed.228(1); 1910, ed.39(1), ed.137(1), ed.144(1), ed.146(1), ed.167(1), ed.177(1), ed.204(2), ed.218(1), ed.248(1), ed.269(1); 1911, ed.269(1),; 1912, ed.99(1), ed.153(1), ed.273(1), ed.281(2), ed.288(1); 1913, ed.1(1), ed.B62; 1914, ed.272(1), ed.296(1); 1915, ed.272 (2); 1916, ed.257; 1918, ed.70(1); 1921, ed.1(1); 1923, ed.300(1);

1924, ed.244(1); 1925, ed.220(1); 1927, ed.239(1); 1928, ed.220(1); 1929, ed.229(1); 1934, ed.257(1).

O Estado do Rio Grande, 1930, ed.194 (1).

Correio do Município, 1909, ed.779, ed.781; 1910, ed.53(1).

O Brasil, 1921, ed.030(1).

O Pioneiro, 1987, ed.389(1).

Opinião Pública, 1910, ed.59(1).

O Popular (Caxias), 1929, ed.51.

O Republicano, 1910, ed.267(1); 1911, ed.316.

Rondônia

Alto Madeira, 1918, ed.139B, ed.142.

Roraima

O Átomo, 1955, ed.207.

Santa Catarina

Blumenau em Cadernos, 1985, ed.6(1).

O Dia, Órgão do Partido Republicano Catharinense, 1913, ed.7.353(1).

O Estado (de Florianópolis), 1919, ed.1260(1); 1928, ed.4.271(1), ed.4.291(1); 1929, ed.4.634(1); 1930, ed.5.176(1); 1931, ed.5.417(1); 1947, ed.10.002(1).

São Paulo

Almanach da Provincia de São Paulo, 1886, ed.04(1).

Almanach O Estado de S. Paulo, 1897, ed.1.

Almanak Historico-Litterario, 1896, ed.1(3)

Correio Paulistano, 1858, ed.611; 1864, ed.2.339(1), ed.2.428; 1866, eds.2.892, ed.2.930; 1870, ed.5.514; 1895, ed.11.475, ed.11.489, ed.11.535, ed.11.543, ed.11.626, ed.11.724; 1903, ed.14.451; 1911, ed.17.171.

Diário de São Paulo, 1866, ed.201; 1870, ed.1.329.

O Commercio de São Paulo, 1895, ed.579, ed.584, ed.638; 1905, ed.4.007, ed.4.012.

O Criador Paulista, 1910, ed.35(1), ed.39(3), ed.41(1); 1911, ed.51(2), ed.54(4).

O Democrata Federal, 1895, ed.36.

Sergipe

O Commercio, 1883, ed.02.
Jornal de Aracaju, 1873, ed.349.

5.2.1.2.3 Periódicos médicos

Os periódicos médicos relacionados a seguir foram consultados entre julho 2020 e maio de 2022 e estão disponíveis no site da Fundação Biblioteca Nacional Digital – Hemeroteca Digital Brasileira: http://memoria.bn.br/hdb/periodico.aspx. A seleção foi feita por unidade federativa usando como palavras-chaves "Instituto Pasteur", "hidrofobia", "raiva", "profilaxia anti-rábica", "morcegos", "cães", "boletim demográfico" ou o nome da pessoa citada no texto como, por exemplo, Carini, Parreiras Horta etc.

Annaes Brasiliensis de Medicina (RJ), 1848, ed.09(2), 1858 ed.12(5).
Gazeta Médica da Bahia, 1867, ed.1, 1868, ed.02(10), 1881, ed.06(6), 1887, ed.04, 1889, ed.07(2), 1892, ed.24(4).
Diário da Saúde (RJ), 1835, ed.15(5).
Seminário de Saúde Pública (RJ), 1831, ed.21(1).
Archivo Médico Brasileiro: Gazeta Mensal de Medicina, Cirurgia e Sciencias Accessorias (RJ), 1844, ed.1(3).
O Brazil-Médico (RJ), 1888, ed.03(2); 1891, ed.16-019(3); 1892, ed.08-11(2); 1901, ed.33-36(13); 1925, ed.02-03(1); 1926, ed.1-04(1); 1928, ed.40(1); 1936, ed.22(1); 1937, ed.26(2); 1938, ed.11(1); 1946, ed.05-06(2); 1970, ed.02(1).

5.2.2 Outros acervos

Pará-Médico, Sociedade Médico-Cirúrgica do Pará. A Profilaxia Rural no Estado do Pará – Seu primeiro ano de funcionamento. n.10, v.2, set. 1922. Obras Raras Acervo Digital (fcp.pa.gov.br).
Jornal Tribuna da Bahia, Salvador, *Salvador relembra bombardeio histórico*, 30 nov. 2011.
O Brazil-Médico, Fiocruz. Acervo Digital de Obras Raras e Especiais.
Boletim Demographico. 1894, n.18, v.8, p.144; 1895, n.33, v.9, p.267; n.41, p.339; n.45, p.375; 1896, n.16, v.10, p.146; 1897, n.1, v.11, p.10; 1917, v.31, n.10, p.87; n.12, p.103; n.15, p.129; n.17, p.147; n.26, p.224; n.36, p.312; n.43, p.374; 1918, v.32, n.10, p.80; n.11, p.88; n.41, p.328; 1919, v.33, n.26, p.208; n.33, p.264; n.34, p.272; n.35, p.280; n.40, p.320; n.41, p.328; n.46, p.368.

5.3 Legislação sobre o controle da raiva urbana e da população animal

Ministério da Saúde

PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolida as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/Portaria_Consolidacao_5_28_SETEMBRO_2017.pdf. Acesso em: 20 ago. 2023.

PORTARIA Nº 1.138, de 23 de maio de 2014. Define as ações e os serviços de saúde voltados para vigilância, prevenção e controle de zoonoses e de acidentes causados por animais peçonhentos e venenosos, de relevância para a saúde pública. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1138_23_05_2014.html. Acesso em: 20 ago. 2023.

PORTARIA Nº 758, de 26 de agosto de 2014. Inclui subtipo na Tabela de Tipos de Estabelecimentos de Saúde do SCNES. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sas/Links%20finalizados%20SAS%202014/prt0758_26_08_2014.html. Acesso em: 20 ago. 2023.

PORTARIA GM/MS Nº 248, de 27 de agosto de 1973. Cria a comissão Nacional de Profilaxia da Raiva prevista na clausula terceira, item II, do convênio firmado em 27/07/1973 entre o MAPA, o MS, a CEME, e a OPAS/OMS para execução do PNPR. Disponível em: http://saudelegis.saude.gov.br/saudelegis/secure/norma/listPublic.xhtml. Acesso em: 20 ago. 2023.

Curitiba – Legislação municipal

CURITIBA – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 11.472, de 14 de julho de 2005. Institui no município de Curitiba a campanha de controle populacional de cães e gatos acompanhada de ações educativas sobre posse responsável de animais e dá outras providências. Disponível em: https://leismunicipais.com.br/a/pr/c/curitiba/lei-ordinaria/2005/1147/11472/lei-ordinaria-n-11472-2005-institui-no-municipio-de-curitiba-a-campanha-de-controle-populacional-de-caes-e-gatos-acompanhada-de-acoes-educativas-sobre-posse-responsavel-de-animais-e-da-outras-providencias. Acesso em: 20 ago. 2023.

CURITIBA – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei ordinária nº 52, de 1 de janeiro de 1958. Dispõe sobre apreensão de animais soltos no quadro urbano. Disponível em: https://leismunicipais.com.br/a/pr/c/curitiba/lei-ordinaria/1948/6/52/lei-ordinaria-n-52-1948-dispoe-sobre-apreensao-de-animais-soltos-no-quadro-urbano. Acesso em: 20 ago. 2023.

CURITIBA – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 91, de 20 de julho de 1948. Dispõe sobre a criação do serviço de matrícula de animais e a vacinação antirábica animal. Disponível

em: https://leismunicipais.com.br/a/pr/c/curitiba/lei-ordinaria/1948/10/91/lei-ordinaria-n-91-1948-dispoe-sobre-a-criacao-do-servico-de-matricula-de-animais-e-a-vacinacao-antirabica-animal?q=lei+91%2F1948 Acesso em: 20 ago. 2023.

Minas Gerais – Legislação estadual

MINAS GERAIS – Lei nº 21.970, de 15 de janeiro de 2016. Dispõe sobre a proteção, a identificação e o controle populacional de cães e gatos. Disponível em: https://leisestaduais.com.br/mg/lei-ordinaria-n-21970-2016-minas-gerais-dispoe-sobre-a-protecao-a-identificacao-e-o-controle-populacional-de-caes-e-gatos. Acesso em: 20 ago. 2023.

MINAS GERAIS – Lei nº 1.026, de 20 de setembro 1928. Autoriza o governo a criar e organizar cinco institutos para tratamento da moléstia da raiva e contém outras disposições. Disponível em: https://www.almg.gov.br/consulte/legislacao/completa/completa.html?tipo=LEI&num=1026&comp=&ano=1928. Acesso em: 20 ago. 2023.

MINAS GERAIS – Lei nº 872, de 23 de setembro de 1924. Aprova as despesas do exercício de 1923, constantes das contas verificadas na secretaria das finanças. Disponível em: https://www.almg.gov.br/consulte/legislacao/completa/completa.html?tipo=LEI&num=872&comp=&ano=1924. Acesso em: 20 ago. 2023.

MINAS GERAIS – Lei nº 841, de 05 de outubro de 1922. Orça a receita e fixa a despesa para o exercício de 1923. Disponível em: https://www.almg.gov.br/consulte/legislacao/completa/completa.html?tipo=LEI&num=841&comp=&ano=1922. Acesso em: 20 ago. 2023.

Porto Alegre – Legislação municipal

PORTO ALEGRE – CÂMARA MUNICIPAL, Lei ordinária nº 383, de 03 de março de 1950. Código de posturas municipais. Disponível em: https://leismunicipais.com.br/a/rs/p/porto-alegre/lei-ordinaria/1950/39/383/lei-ordinaria-n-383-1950-codigo-de-posturas-municipais?q=lei+383%2F1950. Acesso em: 20 ago. 2023.

PORTO ALEGRE – PREFEITURA MUNICIPAL, Decreto nº 347, de 26 de setembro de 1946. Aprova o regulamento dos serviços de limpeza pública. Disponível em: https://leismunicipais.com.br/a/rs/p/porto-alegre/decreto/1946/35/347/decreto-n-347-1946-aprova-o-regulamento-dos-servicos-de-limpeza-publica?q=decreto+347%2F1946. Acesso em: 20 ago. 2023.

Rio Grande do Sul – Legislação estadual

RIO GRANDE DO SUL – Lei nº 314, de 6 de outubro de 1948. Cria o Instituto de Pesquisas Biológicas. Disponível em: https://leisestaduais.com.br/rs/

lei-ordinaria-n-314-1948-rio-grande-do-sul-cria-o-instituto-de-pesquizas-biologicas-art. Acesso em: 20 ago. 2023.

Salvador – Legislação municipal

SALVADOR – CÂMARA MUNICIPAL, Lei nº 444, de 26 de novembro de 1953. Regula a fiscalização e matrícula de cães no município. Disponível em: https://leismunicipais.com.br/a/ba/s/salvador/lei-ordinaria/1953/45/444/lei-ordinaria-n-444-1953. Acesso em: 20 ago. 2023.

Santa Catarina – Legislação Estadual

SANTA CATARINA – Lei nº 17.485, de 16 de janeiro de 2018. Altera a Lei nº 12.854, de 2003, que institui o Código Estadual de Proteção aos Animais, para o fim de reconhecer cães, gatos e cavalos como seres sencientes. Disponível em: http://leis.alesc.sc.gov.br/html/2018/17485_2018_Lei.html. Acesso em: 20 ago. 2023.

SANTA CATARINA – Lei nº 13.918, de 27 de dezembro de 2006. Institui a Campanha de Controle Populacional de Cães e Gatos no Estado de Santa Catarina, acompanhada de ações educativas sobre propriedade responsável de animais, e adota outras providências. Disponível em: http://leis.alesc.sc.gov.br/html/2006/13918_2006_Lei.html#:~:text=LEI%20N%C2%BA%2013.918%2C%20de%2027%20de%20dezembro%20de%202006&text=Institui%20a%20Campanha%20de%20Controle,animais%2C%20e%20adota%20outras%20provid%C3%AAncias. Acesso em: 20 ago. 2023.

São Paulo – Legislação estadual

SÃO PAULO. Lei Nº 12.916, de 16 de abril de 2008. Dispõe sobre o controle da reprodução de cães e gatos e dá providências correlatas. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/lei/2008/lei-12916-16.04.2008.html. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO. Lei Nº 25.198, DE 07 DE DEZEMBRO DE 1955. Dispões sobre a regulamentação da Lei nº 2858 que institui a vacinação anti-rábica obrigatória de cães em todo o território do Estado. Disponível em: http://dobuscadireta.imprensaoficial.com.br/default.aspx?DataPublicacao=19551208&Caderno=Poder%20Executivo&NumeroPagina=5. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO. Lei nº 2.858, de 10 de dezembro de 1954. Institui a vacinação anti-rábica obrigatória de cães no território do Estado e dá outras providências. Disponível em: http://dobuscadireta.imprensaoficial.com.br/default.aspx?DataPublicacao=19541212&Caderno=Poder%20Executivo&NumeroPagina=3. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO. Lei nº 1.596, de 29 de dezembro de 1917. Reorganiza o Serviço Sanitário do Estado. Disponível em: http://dobuscadireta.imprensaoficial.com.br/default.aspx?DataPublicacao=19180111&Caderno=Diario%20Oficial&NumeroPagina=241. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO. Lei nº 1.525, de 27 de dezembro de 1916. Incorpora à diretoria do Serviço Sanitário o Instituto Pasteur. Disponível em: http://dobuscadireta.imprensaoficial.com.br/default.aspx?DataPublicacao=19170105&Caderno=Diario%20Oficial&NumeroPagina=46. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO. Lei nº 345, de 13 de maio de 1895. Autoriza o governo a criar o Instituto Pasteur e um instituto para o tratamento da diphteria pelo processo de Roux. Disponível em: http://dobuscadireta.imprensaoficial.com.br/default.aspx?DataPublicacao=18950815&Caderno=Diario%20Oficial&NumeroPagina=14379. Acesso em: 20 ago. 2023.

São Paulo – Legislação municipal

SÃO PAULO – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 15.023, de 6 de novembro de 2009. Institui o Programa Municipal de Proteção e Bem-Estar de Cães e Gatos – PROBEM e cria o Núcleo de Proteção e Bem-Estar de Cães e Gatos. Disponível em: https://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/lei-15023-de-6-de-novembro-de-2009. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 132, de 31 de março de 1902. Altera, consolidando, as disposicoes dos Atos 36, de 22.5.1899 e 90, de06.07.1900, sobre a apreensao, venda e matanca de caes. Disponível em: http://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/ato-gabinete-do-prefeito-132-de-31-de-marco-de-1902. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 577, de 7 de maio de 1902. Autoriza o prefeito a incumbir a sociedade uniao internacional protetoora dos animais, do servico de matricula de caes e da arrecadacao dos respectivos imposto, marcando-lhe, no maximo, a porcentagem de 20%. Disponível em: http://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/lei-577-de-7-de-maio-de-1902. Acesso em: 20 ago. 2023.

SÃO PAULO – PREFEITURA MUNICIPAL. Lei nº 183, de 9 de outubro de 1895. Proíbe os abusos e maus tratos contra animais em geral. Disponível em: http://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/lei-183-de-9-de-outubro-de-1895. Acesso em: 20 ago. 2023.

Legislação Federal

BRASIL. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9605.htm. Acesso em: 20 ago. 2023.

BRASIL. Lei n° 5.197, de 3 de janeiro de 1967. Dispõe sobre a proteção à fauna e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5197.htm. Acesso em: 20 ago. 2023.

5.4 Internet (Sites e Blogs)

ACADEMIA PAULISTA DE MEDICINA VETERINÁRIA (APAMVET). Moacyr Rossi Nilsson, patrono da 18ª cadeira, 2021. Disponível em: https://www.apamvet.com/apamvet05.html. Acesso em: 8 ago. 2023.

BAHIA/SESAB, 2021. Secretaria da Saúde. Do Instituto Vacinogênico ao LACEN-BA. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/suvisa/lacen/historico/#:~:text=Do%20Instituto%20Vacinog%C3%AAnico%20ao%20LACEN,%2C%20Anti%2DR%C3%A-1bico%20e%20Vacinog%C3%AAnico. Acesso em: 8 ago. 2023.

COLÉGIO BRASILEIRO DE ACUPUNTURA E MEDICINA CHINESA (CBA). ABACO. Moxabustão e seus benefícios. 2021. Disponível em https://abacocba.com.br/moxabustao/. Acesso em: 8 ago. 2023.

CORREIO POPULAR. Cenário de animais abandonados no Brasil, 2018. Disponível em: https://correio.rac.com.br/cenario-de-animais-abandonados-no-brasil-1.821232. Acesso em: 8 ago. 2023.

DRUG BANK (online). Desmoteplase. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB04925. Acesso em: 8 ago. 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Editoriais População e Saúde. Erradicar a raiva até 2030. 2017. Disponível em: https://saudeamanha.fiocruz.br/erradicar-a-raiva-ate-2030/#.YyKRzaTMLIVErradicar a raiva até 2030 | Saúde Amanhã (fiocruz.br). Acesso em: 8 ago. 2023.

GILGAMESH: a história mais antiga do mundo. In: *Ensinar História*. 2019. Disponível em: https://ensinarhistoria.com.br/gilgamesh-a-historia-mais-antiga-do-mundo/. Acesso em: 8 ago. 2023.

GLOBAL ALLIANCE FOR RABIES CONTROL (GARC). Disponível em: https://rabiesalliance.org/. Acesso em: 8 ago. 2023.

GOOGLE PLAY LIVROS. *Scriptture Quadrupeds*. Editora Cambrige & Sons, 1858. Disponível em: Scripture quadrupeds; containing a description of the animals mentioned in the Bible – Google Play Livros. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO BIOLÓGICO. Álbum histórico dos 86 anos do IB, 2013. Disponível em: http://www.biologico.sp.gov.br/uploads/files/pdf/album_historico/86anos_IB.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo agropecuário. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pesquisa/18/0?ano=2022. Acesso em: 4 out. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). População do Rio de Janeiro 1799 – 1900. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/RJ1799_1900.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. Histórico. Disponível em: https://butantan.gov.br/institucional/historico. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ (TECPAR). História. Disponível em: https://www.tecpar.br/Pagina/O-Tecpar. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ (TECPAR). Notícias – Ministério da Saúde confirma campanha com vacina do Tecpar. Disponível em: https://www.tecpar.br/Noticia/Ministerio-da-Saude-confirma-campanha-com-vacina-do-Tecpar. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA DO PARANÁ (TECPAR). Notícias – Tecpar dá novos usos a equipamento adquirido para produção de vacina antirrábica humana. Disponível em: https://www.tecpar.br/Noticia/Tecpar-da-novos-usos-equipamento-adquirido-para-producao-de-vacina-antirrabica-humana. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO EZEQUIEL DIAS. História da Fundação Ezequiel Dias. Disponível em: http://www.funed.mg.gov.br/historia-da-fundacao. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO JORGE VAITSMAN. Centro de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman. Disponível em: http://www0.rio.rj.gov.br/ijv/historico.shtm. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DA MATA ATLÂNTICA (INMA). O Museu de Biologia Mello Leitão do Instituto Nacional da Mata Atlântica. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=ujRYTcOBBGg&ab_channel=SambioInma. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO PETBRASIL. País tem 3,9 milhões de animais em condição de vulnerabilidade. Disponível em: http://institutopetbrasil.com/imprensa/pais-tem-39-milhoes-de-animais-em-condicao-de-vulnerabilidade/#:~:text=Pa%C3%ADs%20tem%203%2C9%20milh%C3%B5es%20de%20animais%20em%20condi%C3%A7%C3%A3o%20de%20vulnerabilidade,-2%20Pro%20%2D%20Assessoria&text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20pet%20no%20Brasil,78%2C1%20milh%C3%B5es%20de%20animais. Acesso em: 8 ago. 2023.

INSTITUTO VITAL BRAZIL. Quem somos. Disponível em: http://www.vitalbrazil.rj.gov.br/instituto.html. Acesso em: 8 ago. 2023.

IPATRIMÔNIO – Patrimônio Cultural Brasileiro. Disponível em: http://www.ipatrimonio.org/rio-de-janeiro-imovel-a-rua-das-laranjeiras-no-308/#!/map=38329&loc=-22.935091000000003,-43.188871000000006,17. Acesso em: 8 ago. 2023.

Maria do Resguardo (blog). Imagens antigas de Juiz de Fora. Disponível em: https://www.mariadoresguardo.com.br/search?q=Instituto+Pasteur. Acesso em: 8 ago. 2023.

MEDIUM, by Andre Felipe. *Guia prático de Essências. O efeito do Lírio Branco.* 2018. Disponível em; https://afelipeor.medium.com/o-efeito-do-l%C3%ADrio-branco-guia-pr%C3%A1tico-de-ess%C3%AAncias-b5197dce83df#:~:text=A%20ess%C3%AAncia%20de%20L%C3%ADrio%20Branco,em%20queimaduras%20de%20primeiro%20grau. Acesso em: 8 ago. 2023.

REVISTA PESQUISA FAPESP. A essência da arnica. Ed. 64, maio 2001 , p.42-44. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/a-essencia-da-arnica/. Acesso em: 8 ago. 2023.

REVISTA PESQUISA FAPESP. A ciência a cargo dos naturalistas estrangeiros. 500 anos de C&T no Brasil, abr. 2000. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2000/04/03_per%C3%ADodo-colonial.pdf. Acesso em: 8 ago. 2023.

REVISTA PESQUISA FAPESP. Índios do Brasil. Ed. 29, mar. 1998. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/indios-do-brasil/. Acesso em: 8 ago. 2023.

SÃO PAULO (Município). Raiva Humana. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/doencas_e_agravos/index.php?p=254673. Acesso em: 8 ago. 2023.

Senado Federal, Conselho Editorial: IPHAN. Cidades históricas, inventário e pesquisa: São Luís, página 101. Disponível em: https://www2.senado.gov.br/bdsf/handle/id/574642. Acesso em: 8 ago. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DE QUIRÓPTEROS (SBEQ). Comitê da Lista de Morcegos do Brasil-CLMB. Disponível em: https://www.sbeq.net/lista-de-especies. Acesso em: 8 ago. 2023.

THE IUCN Red List of Threatened Species – *Molossus sinaloe*. Disponível em: https://www.iucnredlist.org/species/13650/22106433. Acesso em: 8 ago. 2023.

USEFUL TROPICAL PLANTS. *Strychnos wallichiana.* Disponível em: https://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Strychnos+wallichiana. Acesso em: 8 ago. 2023.

WIKIPÉDIA. Antes do Presente. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Antes_do_Presente. Acesso em: 8 ago. 2023.

WIKISOURCE, the free online library. The laws of Howel the Good (1909). Disponível em: https://en.wikisource.org/wiki/The_Laws_of_Howel_the_Good/Translation. Acesso em: 8 ago. 2023.

WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH (OIE). No more deaths from rabies. 23 Sept. 2014. Disponível em: https://www.woah.org/en/no-more-deaths-from-rabies/. Acesso em: 23 mai. 2021.

WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH (OIE). The oral vaccination of foxes against rabies. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Wildlife. Adopted on 23 October 2002. European 96 Commission. Disponível em: https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_scah_out80_en.pdf. Acesso em: 4 ago. 2023.

WORLD RABIES DAY. Rabies vacines. 2011. Disponível em: https://www.historyofvaccines.org/content/blog/world-rabies-day-rabies-vaccines. Acesso em: 28 dez. 2021.

SOBRE O LIVRO

Tipologia: Horley Old Style 11/15
1ª edição Editora Unesp Digital: 2023

EQUIPE DE REALIZAÇÃO

Coordenação editorial
Marcos Keith Takahashi (Quadratim)

Edição de texto
Bárbara Held

Imagem de capa
Sessão científica no barracão que servia de biblioteca e gabinete do Instituto Soroterápico Federal (Manguinhos, Rio de Janeiro), em 1904. A partir da direita: Antônio Cardoso Fontes, Henrique da Rocha Lima, Oswaldo Cruz, Henrique Marques Lisboa, Carlos Chagas, Ezequiel Caetano Dias, Rodolpho de Abreu Filho, Paulo Parreiras Horta, Henrique de Beaurepaire Aragão, Afonso Mac Dowell e Alcides Godoy (de costas). Photo: J. Pinto, 1904. Acervo Casa Oswaldo Cruz/Fiocruz.

Editoração eletrônica
Arte Final

A raiva é um capítulo fascinante na história da ciência e da medicina e é uma doença que acompanha a humanidade desde a Antiguidade. Neste livro, as autoras relatam a história da raiva no Brasil e, durante esse estudo, muitas dúvidas surgiram e as guiaram durante a pesquisa.

Os indígenas brasileiros já conheciam a raiva? Como essa doença era vista e tratada nessas culturas? Qual a importância dessa infecção e como era tratada no período colonial e imperial brasileiro? Quais animais estavam envolvidos no ciclo epidemiológico? Os morcegos já eram reservatórios do vírus da raiva quando os europeus chegaram ao Brasil ou a doença foi introduzida pela colonização? Algumas respostas a essas questões foram obtidas em relatos de naturalistas durante viagens por terras brasileiras, revistas médicas, jornais, leis e outras publicações da época em que a doença ainda era chamada de hidrofobia. Nesta obra também são reproduzidas as descrições de receitas milagrosas e os procedimentos curiosos que prometiam a cura da infecção.

Este livro dedica especial atenção à história dos Institutos Pasteur no Brasil, das instituições de pesquisa e executoras das medidas de controle da raiva país. Além disso, apresenta a ocorrência e a evolução do conhecimento sobre a doença no mundo e no Brasil ao longo dos séculos e descreve sua situação atual.

Marilene Fernandes de Almeida é bióloga pela Universidade Mackenzie, com especialização em Epidemiologia na Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo (USP). Mestre e doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina (FM) da USP. Responsável pelo cativeiro de morcegos hematófagos *Desmodus rotundus* na FM-USP de 2001 a 2004. Trabalhou no Laboratório de Raiva do Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo por vinte anos. Em 2003, recebeu o Latin American Investigator Award, concedido pela Rabies in the Americas Conference (Rita), na Filadélfia (Estados Unidos). Atualmente presta consultoria ambiental no monitoramento de raiva em quirópteros.

Luzia Helena Queiroz é graduada em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), *campus* de Jaboticabal. Possui mestrado e doutorado em Ciências e pós-doutorado em Virologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP). Atuou como médica veterinária e pesquisadora no Instituto Biológico de São Paulo entre 1983 e 1992. Na Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA) da Unesp, *campus* de Araçatuba, exerceu durante 23 anos (1992-2014) a função de docente de graduação e pós-graduação e era responsável pelo Laboratório de Diagnóstico de Raiva e por seu controle.

editora
unesp
DIGITAL